

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).**

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА**

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),  
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,  
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

**3**

ТАШКЕНТ – 2023

#### **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Н.Н. Абдуллаева (Ташкент), Ф.А. Акилов (Ташкент), Н.У. Арипова (Ташкент), Н.С. Атабеков (Ташкент), И.В. Бергер (Ташкент), А.А. Гайбуллаев (Ташкент), Г. Ахунов (Ташкент), М.В. Залялиева (Ташкент), Ш.Х. Зиядуллаев (Самарканд), А.А. Исмаилова (Ташкент), Ф.И. Иноятова (Ташкент), А.Ш. Иноятов (Ташкент), М.Р. Рузыбакиева (Ташкент), М.Ю. Каримов (Ташкент), Р.Д. Курбанов (Ташкент), Э.И. Мусабаев (Ташкент), Д.А. Мусаходжаева (Ташкент), Ф.Г. Назиров (Ташкент), Ж.Е. Пахомова (Ташкент), Ж.А. Ризаев (Самарканд), У.Ю. Сабиров (Ташкент), Л.Н. Туйчиев (Ташкент), Т.Р. Хегай (Ташкент), К. Юсупалиев (Ташкент), А.Ф. Юсупов (Ташкент), З.Д. Рахманкулова (Ташкент)

#### **МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

Н.М. Гашникова (Новосибирск), Н.В. Ганковская (Москва), М. Мизоками (Япония), У.Б. Нурматов (Великобритания), Т.Т. Нурпеисов (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), И.Г. Козлов (Москва), Н.В. Колесникова (Краснодар), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Н.С. Татаурщикова (Москва), А.А. Тотолян (Санкт-Петербург), И.А. Тузанкина (Екатеринбург), М.Р. Хаитов (Москва), В.А. Черешнев (Екатеринбург), Э. Эйер (Франция), Юлдашева Н.Ю. (Великобритания)

#### **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.jtcmед.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

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.  
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

---

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

---

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПАТОГЕНЕЗ

Муратходжаева С.А., Григорьянц К.Э., Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Хакимова Г.Б. Модели индуцированного остеоартрита коленного сустава у экспериментальных животных (крысы).

Салихов Ф.С., Еникеева З.М., Камышов С.В. Изучение противоопухолевой активности препарата «Колхицинол-2» (К-26-В) на опухоли КСУ в сравнении с таксолом и этопозидом

### ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Рахимжонов А.А., Талипова А.А., Касимова М.С., Каримова Д.С., Ханова Х.Н., Акбаров У.С., Петрова Т.А., Шер Л.В., Ашурова Ф.К., Искандаров Ш.Т., Розумбетов Р.Ж. Краткий обзор самых частых врожденных иммунных ошибок

Ахмедов Ф.С., Худойбердиев Ш.Ш., Зиядуллаев Ш.Х., Камалов З.С., Рузибакиева М.Р., Олимжонова Ф.Ж. Ассоциация полиморфизма гена  $\beta 2$ -адренергического рецептора (Arg16Gly) с развитием бронхиальной астмы в узбекской популяции

Исмаилова А.А., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев А.С., Петрова Т.А., Рахимжонов А.А., Шер Л.В., Розумбетов Р.Ж. Ценность и необходимость методов исследования флавоноидов на доклиническом этапе

Маткеримова Қ.Ж., Исомова С.Ф., Акрамов Р.Л., Авазова Н.К., Қосимова М.З., Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мирахмедова Г.Т. Охирги йилларда Тошкент шаҳри аҳолиси ўртасида аллергия касалликларнинг учраш частотаси

Убайдуллаев С.А., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимжонов А.А., Адылов Д.Г., Шер Л.В., Акбаров У.С., Розумбетов Р.Ж., Талипова А.А., Каримова Д.С. Оценка индуцирующей активности флавоноида из сумаха дубильного на спектр цитокинов и интерферонов (in vitro)

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мухторов Ш.М. Бронхиал астмада глюкокортикостероидларга нисбатан сезувчанликка боғлиқ ҳолда иммунологик кўрсаткичларнинг ҳолати

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Камалов З.С., Дустбабаева Н.Д. Современный взгляд на основные фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы)

Каримов М.М., Собирова Г.Н., Абдуллаева У.К. Ярали колит оғирлик даражасини баҳолаш

## CONTENTS

### PATHOGENESIS

7 Muratkhodzhaeva S.A., Grigoryants K.E., Ruzibakieva M.R., Aripova T.U., Khakimova G.B. Models of induced osteoarthritis of the knee joint in experimental animals (rats).

13 Salikhov F.S., Enikeeva Z.M., Kamyshov S.V. Study of the antitumor activity of «colchicinol-2» (K-26-b) on the CSU tumor versus taxol and etoposide

### IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

16 Aripova T.U., Ismailova A.A., Rakhimjonov A.A., Talipova A.A., Kasimova M.S., Karimova D.S., Khanova H.N., Akbarov U.S., Petrova T.A., Sher L.V., Ashurova F.K., Iskandarov Sh.T., Rozumbetov R.J. A brief overview of the most common innate immune errors

20 Akhmedov F.S., Khudoyberdiev Sh.Sh., Ziyadullaev Sh. Kh., Kamalov Z.S., Ruzibakieva M.R., Olimzhonova F.Zh. Association of  $\beta 2$ -adrenergic receptor (Arg16Gly) gene polymorphism with the development of bronchial asthma in the Uzbek population

22 Ismailova A.A., Ilchibaeva A.B., Ubaydullayev A.S., Petrova T.A., Rakhimjonov A.A., Sher L.V., Rosumbetov R.J. The value and necessity of methods for studying flavonoids at the preclinical stage

26 Matkerimova K.J., Isomova S.G., Akramov R.L., Avazova N.K., Kosimova M.Z., Khatamov Kh.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Mirakhmedova G.T. The incidence of allergic diseases among residents of the city of Tashkent in recent years

28 Ubaydullaev S.A., Ilchibaeva A.B., Ismailova A.A., Petrova T.A., Rakhimjonov A.A., Adylov D.G., Sher L.V., Akbarov U.S., Rozumbetov R.J., Talipova A.A., Karimova D.S. Evaluation of the inducing activity of flavonoid from tannic sumac on the spectrum of cytokines and interferons (in vitro)

32 Khatamov Kh.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Mukhtarov Sh.M. The state of immunological parameters in bronchial asthma in relation to sensitivity to glucocorticosteroids

### GENERAL DISEASES

36 Kamalov Z.S., Dustbabayeva N.D. A modern look at the main phenotypes of bronchial asthma (literature review)

40 Karimov M.M., Sobirova G.N., Abdullayeva U.K. Assessment of the severity of ulcerative colitis

*Мухтарова Ш.Ш., Алимова Д.А., Тригулова Р.Х., Абдуллаева С.Я., Икромов А.А., Шек А.Б.* Некоторые показатели, влияющие на течение сердечной недостаточности у больных ИБС и СД 2 типа

*Суяров А.А., Киреев В.В., Хатамов Х.М., Абдурахимов И.И.* Комплексное изучение клинико-биохимических показателей синовиальной жидкости при ревматических заболеваниях

*Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I.* Yoshlarda o'tkir ishemik insult rivojlanishida irsiy genetik omillarning ahamiyati

#### ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

*Аддылова Ф.Т., Давронов Р.Р.* Глубокое обучение нейронных сетей в автоматизированной разработке лекарств

*Аишурова Ф.К.* Особенности влияния сухого экстракта якорцев стелющихся на иммунный статус при остром токсическом гепатите в эксперименте

#### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Холиков А.Ю., Урманова Ю.М., Хайдарова Р.Т., Касимова С.А., Джуроева А.Ш., Шамансурова З.М.* Значение опросника WHOQOL-BREF и нейромаркера BDNF у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек и хронической ишемией мозга

#### НЕЙРОХИРУРГИЯ

*Кариев Г.М., Хакимов М.Н., Мамадалиев А.Б.* Шкала оценки стадии дислокационного синдрома при супратенториальных опухолях головного мозга

*Сойибов И.Э., Ахмедиев М.М.* Принципы консервативного лечения травматических внутричерепных кровоизлияний у лиц пожилого и старческого возраста

#### ХИРУРГИЯ

*Касымов А.Л., Мансуров Ш.Ш., Садыков Р.А., Нуритдинов О.Т.* Совершенствование способа гемостаза и улучшения результатов хирургических вмешательств при операциях на щитовидной железе

*Нишанова Ю.Х., Ходжамова Г.А.* Эффективность бариатрических операций для страдающих морбидным ожирением

*Шарипова В.Х., Лутфиллаев О.К., Бердиев Н.Ф., Утамуратова Ш.К.* Современные аспекты лечения больных послеоперационным делирием

*Mukhtarova Sh.Sh., Alimova D.A., Trigulova R.H., Abdullayeva S.Ya., Ikromov A.A., Shek A.B.* Some indicators affecting the course of heart failure in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes

*Suyarov A.A., Kireev V.V., Khatamov Kh.M., Abdurakhimov I.I.* Comprehensive study of clinical and biochemical parameters of synovial fluid in rheumatic diseases

*Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I.* Importance of hereditary genetic factors in the development of acute ischemic stroke in young people

#### PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

*Adylova F.T., Davronov R.R.* Deep learning of neuron networks in automated drug development

*Ashurova F.K.* Features of the effect of dry extract of anchors creeping on the immune status in acute toxic hepatitis in the experiment

#### ENDOCRINOLOGY

*Kholikov A. Yu., Urmanova Yu.M., Khaidarova R.T., Kasimova S.A., Dzhuraeva A. Sh., Shamansurova Z.M.* Significance of WHOQOL-BREF and BDNF neuromarker in patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease and chronic brain ischemia

#### NEUROSURGERY

*Kariev G.M., Khakimov M.N., Mamadaliev A.B.* Scale for assessing the stage of dislocation syndrome in supratentorial brain tumors

*Soyibov I.E., Akhmediev M.M.* Principles of conservative treatment of traumatic intracranial hemorrhages in the elderly and senile age persons

#### SURGERY

*Kasymov A.L., Mansurov Sh.Sh., Sadykov R.A., Nuritdinov O.T.* Perfection the method of hemostasis and improving the results of surgical interventions during thyroid surgery

*Nishanova Y.Kh., Khodjamova G.A.* Effectiveness of bariatric surgery for patients suffering from morbid obesity

*Sharipova V.Kh., Lutfillaev O.K., Berdiev N.F., Utamuratova Sh.K.* Modern aspects of treating patients with postoperative delirium

## ТРАВМАТОЛОГИЯ

Тилияков А.Б., Мирзаев А.Г., Арифджанов К.С., Султонов Р.Р. Хирургическая коррекция патологии тазобедренных суставов у больных детским церебральным параличом  
Косимов А.А., Ходжанов И.Ю., Кононович Н.А. Узун найсимон суяклар бирламчи ва қайта синишлари битиш соҳасида ўсиш давридаги тўқималар гемодинамикаси ва ҳарорати (in vivo тажриба)

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Saidjalilova D.D., Mirzayeva D.B. EКУ mavjud o‘zbek ayollarida progesteron reseptor genining (PRG) allel va genotiplari uchrash darajalarini xususiyatlari  
Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Жураева Д.М., Садикова Х.З., Музафарова С.А., Ан А.В., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б. Бачадон-йўлдош-хомила қон айланишининг васкуляр дисфункциясидаги иммунопатогенези (адабиётлар шарҳи)

## ЛОР ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эсамуратов А.И., Каримова М.А. Сурункали йирингли ўрта отитли беморларда касалликнинг этиологик таҳлили ва микробиологик баҳолаш

## ГЕМАТОЛОГИЯ

Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Маҳаллий қон ўрнини босувчи инфузион препаратнинг функционал ва гистоструктуралар даражадаги экспериментал куйиш шокидан кейин тикланиш жарайёнларига таъсири  
Курязов А.М., Алимов Т.Р., Бобоев К.Т. Роль полиморфного гена гликопротеина Р в определении предрасположенности и риска развития гемобластозов

## ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Залыалиева М.В., Алиев Ш.Р., Алиев А.Ш. Оценка эффективности комплексной патогенетической терапии у пациентов с тяжелым течением акне  
Мавлянова Ш.З., Алимухамедова Ю.А., Мирзакулова Ш.Н. Значение кателицидина LL-37 в оценке степени тяжести атопического дерматита

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Абдукадырова М.А., Ходжаева М.Э., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С., Эгамова И.Н. Экономическая эффективность своевременного оказания специализированной помощи больным хроническим вирусным гепатитом дельта

## TRAUMATOLOGY

196 Tilyakov A.B., Mirzaev A.G., Arifjanov K.S., Sultonov R.R. Surgical correction of hip joint pathology in patients with cerebral palsy  
101 Kosimov A.A., Hodjanov I.Yu., Kononovich N.A. Hemodynamics and temperature of the regeneration area during the growth period of the primary and re-fractures of the long tubular bones (in vivo experience)

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

110 Saidjalilova D.D., Mirzaeva D.B. Features of the distribution of allele and genotype frequencies of the progesterone receptor gene (PRG) in women with IVF in the uzbek population  
112 Musakhodjaeva D.A., Faizullaeva N.J., Juraeva D.M., Sadikova H.Z., Muzafarova S.A., An A.V., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B. The role of the immune system in the formation of endothelial dysfunction in impaired uterine-placental-fetal circulation

## ENT DISEASES

119 Esamuratov A.I., Karimova M.A. Etiological analysis and microbiological assessment of the disease in patients with chronic purulent otitis media

## HEMATOLOGY

126 Alimov T.R., Shevchenko L.I., Karimov H.Ya. The effect of the local blood substitute on the recovery processes in experimental burn shock at the functional and histostructural levels  
130 Kuryazov A.M., Alimov T.R., Boboev K.T. The role of the P-glycoprotein polymorphic gene in determining the predisposition to and risk of hemoblastosis

## DERMATOVENEROLOGY

134 Zalyalieva M.V., Aliyev Sh.R., Aliyev A.Sh. Evaluation of the effectiveness of complex pathogenetic therapy in patients with severe acne  
138 Mavlyanova Sh.Z., Alimukhamedova Yu.A., Mirzakulova Sh.N. The value of cathelicidin LL-37 in assessing the severity of atopic dermatitis

## INFECTIOUS DISEASES

143 Abdukadyrova M.A., Khodjaeva M.E., Hikmatullayeva A.S., Ibadullayeva N.S., Egamova I.N. Economic efficiency of timely provision of specialized care to patients with chronic viral hepatitis delta

## ВИРУСОЛОГИЯ

*Амонов Э.И., Мусаходжаева Д.А.* Роль про-и противовоспалительных цитокинов в течении COVID-19 у больных с хроническим течением ЛОР-болезней

*Расулова М.А., Расулова Х.А.* Иммунологический мониторинг содержания естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с COVID-19, ассоциированными ишемическими инсультами

*Тагаева Х.Д., Абдурахманов М.М., Абдурахманов З.М.* Связь неалкогольной жировой болезни печени с тяжелой степенью COVID-19

*Файзуллаев Х.Н., Камалов З.С., Байжанов А.К., Хикматуллаева А.С.* клинико-лабораторная характеристика цирроза печени вирусной этиологии

## ТЕЗИСЫ

## VIROLOGY

**147** *Amonov E.I., Musakhodjaeva D.A.* The role of pro- and anti-inflammatory cytokines during COVID-19 in patients with chronic ENT diseases

**152** *Rasulova M.A. , Rasulova Kh.A.* Immunological monitoring of the content of natural neurotropic autoantibodies in the blood serum of patients with COVID-19 associated ischemic strokes

**157** *Tagaeva H.D., Abdurakhmanov M.M., Abdurakhmanov Z.M.* Connection of non-alcoholic fatty liver disease with severe form of COVID-19

**161** *Fayzullaev X.N., Kamalov Z.S., Bayjanov A.K., Khikmatullaeva A.S.* Clinical and laboratory characteristics of liver cirrhosis of viral etiology

## 167

## THESES

## ПАТОГЕНЕЗ

УДК 616.72-002.2-003.93

### МОДЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ (КРЫСЫ)

Муратходжаева С.А., Григорьянц К.Э., Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У.,  
Хакимова Г.Б.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

#### ХУЛОСА

**Долзарблик.** Остеоартрит (ОА) – бўғимларнинг дегенератив- яялигланиш касаллиги ва ҳар йили дунё миқёсида 527 млн одамларни ногиронлик ва ишга лаёқатсизликга олиб келади. Гонартроз – тизза бўғинини остеоартрити бўлиб ва 60 ешдан ошган шахсларнинг 80% учрайди ва аёлларда эркакларга нисбатан 2 баробар кўп бўлади. “Глобальное бремя болезней” номланган 2019 йил тадқиқотнинг маълумотларига кўра инсонларнинг тана вазни ўсиши ва аҳолини қариши туфайли ОА ходисаларини ўсиши кутилмоқда. Касаллик патогенезини ўрганишлик даволашни янги усуллари ва янги дори воситаларини излашда асос бўлиши мумкин.

**Мақсад.** Беморларда тоғайда деструкция жараенини эрта ўзгаришларни клиник белгилари йўқлиги сабабли назорат қилиш мураккаблигини инобатга олган ҳолда *in vivo* тажрибада уларни моделлаштириши айти долзарблик эканлигини кўрсатади.

**Материал ва усуллар.** Ҳайвонларда ОАни моделлаштириши тўлиқ жараенини кечишини имконини беради ва қатор кўрсаткичларни *in vitro* усулига нисбатан ўрганишда муҳим афзалликларни юзага келтиради, булардан метаболизмни, тўқималарни кетма-кет деструктив яъни бузилиш жараенига қўшилиши, ҳамда моддаларни тақсимланишини ва клиник белгиларни ўзаро боғлиқлигини кузатишни имконини яратади. Ва шуни инобатга олиш лозимки 3D – культураларни яратиши ва биореакторларни қўллаш моддий жиҳатдан анча қимматдир. Охириги 20 йиллар давомида бу муаммони долзарблиги ва терапевтик таъсир ўтказишда янги патогенетик нишонларни излаш муҳим эканлигига қарамасдан ҳозирги кунгача Ўзбекистонда бундай тадқиқотлар ўтказилмаган.

**Калим сўзлар:** остеоартрит, гонартроз, тизза бўғинида остеоартритни *in vivo* моделлаштириши, каламушлар, тажриба, функционал тестлар.

Остеоартрит коленного сустава – хроническое заболевание, при котором дегенеративно-дистрофические изменения хряща приводят к полному разрушению внутрисуставной выстилки. Из описанных в

#### SUMMARY

**Relevance.** Osteoarthritis (OA) is a degenerative and inflammatory joint disease that leads to annual loss of working capacity and disability of over 527 million people in the world. Gonarthrosis – osteoarthritis of the knee joint occurs in people over 60 years in 80% of cases and affects women 2 times more often than men. According to the study «Global Burden of Disease» in 2019, OA is expected to grow due to rising obesity and an aging population. The study of the pathogenesis of the disease is the basis for the search and development of new methods of treatment and medicines.

**Objective.** Taking into account the complexity of observing patients with early signs of cartilage destruction, which are not clinically manifested, modeling of pathological processes in *in vivo* experiments becomes relevant.

**Materials and methods.** Animal OA modeling creates a holistic picture and provides a number of undoubted advantages of studying indicators that are not available in *in vitro* studies, such as metabolism, the sequence of tissue involvement in the destructive process, the distribution of substances and the study of the relationship with clinical manifestations. It is also worth considering the high cost of creating 3D cultures and using bioreactors. Despite the high relevance of this problem and the need to search for new pathogenetic targets of therapeutic effects, no such studies have been conducted in Uzbekistan over the past 20 years.

**Keywords:** osteoarthritis, gonarthrosis, knee osteoarthritis modeling *in vivo*, experiments on rats, functional tests.

литературе моделей экспериментального ОА [2, 4, 8, 29] таких как, а) механическое или травматическое повреждение сустава, б) спонтанное, в) внутрисуставное введение химических веществ, мы выбра-

ли апробацию методик химической индукции ОА (Таб.1). Это связано с возможностью создать модель заболевания у трансляционных животных, приближенной к таковой у человека и отражающей медлен-

ное прогрессирование патологических процессов при хроническом ОА, что соответствует примерно III стадии артроза у людей [8].

Таблица 1

Характеристики методов моделирования ОА

|                     | Механическое повреждение сустава   | Спонтанное повреждение сустава  | Химическая индукция ОА   |
|---------------------|--|---|--|
| Метод моделирования | Прямой, однократный, хирургический   | Непрямой, многократный, опосредованный:   | Прямой, однократный, инъекционный, путем введения химических веществ п/к, в/м, внутрисуставно  |
| Способ воздействия  | рассечение связок [23], рассечение/удаление мениска [19], остеотомия [25], формирование хрящевого дефекта [6, 8],  | воздействие низких температур, н-р, парожидкостной струей азота [7], удаление яичников [16], нарушение трофики тканей путем легирования сосудов [9], гиподинамия [14], диета, обогащенная фосфором и обедненная кальцием, скрещивание животных с модифицированными генами [5, 15] | монойодуксусная к-та [17], гормоны [1], энзимы [10, 20, 22, 27], витамин А, липолисахариды [26], хондромукопротеины [13], химотрипсин [24], тальк [2], медь [11], и другие [12]        |
| Травматичность      | Высокая  | Средняя   | Минимальная  |
| Преимущества метода | Высокая вероятность формирования ОА.<br>Скорость развития ОА<br>Возможность модификаций.<br>Создание модели ОА нужной локализации.   | Создание модели ОА с предполагаемым видом патогенеза.<br>Возможность повторения патогенеза развития ОА.<br>Моделирование климакса при двусторонней овариотомии.   | Моделирование хронического ОА.<br>Невысокий риск инфицирования.<br>Однократность воздействия.<br>Возможность сравнения суставов одного и то же животного при морфологическом изучении. |
| Недостатки метода   | Нарушение биомеханики движений.<br>Трудоемкость работ с мелкими суставами грызунов.<br>Повреждение единичного сустава, а не нескольких, как у человека при ОА.<br>Наличие операционной, оснащения и хирургических навыков.<br>Высокий риск послеоперационных осложнений. | Длительный период подготовки (более 6 мес).<br>Отсутствие синовита<br>Сложность проведения овариотомии у крыс<br>Нет возможности сравнить пораженный сустав со здоровым из-за двустороннего процесса<br>Риск гибели животных  | Трудоемкость работ с мелкими суставами грызунов.<br>Повреждение единичного сустава, а не нескольких, как у человека.<br>Риск осложнений после пункции коленного сустава.               |

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор и апробация оптимальной биологической модели остеоартрита у трансляционных животных, формирующей хронические процессы деградации хряща для дальнейшего использования в доклинических исследованиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая преимущества моделирования ОА у грызунов (доступность, скорость развития патологического процесса, содержание), выбор был сделан в пользу крыс. В исследование были включены 34 половозрелые самки белых беспородных крыс возрастом старше 2 лет, весом  $\geq 250$  грамм.

Метод моделирования остеоартрита был прямым, инъекционным, с помощью однократного введения индуцирующего агента непосредственно в суставную щель правого коленного сустава. Инъекции делались под общим наркозом в стерильных услови-

ях и местной обработкой надколенной области.

Животные для адаптации были помещены в виварий за 2 недели до начала эксперимента, осмотрены и взвешены. Крысы содержались в стандартных условиях вивария в клетках по 4-5 животных, в хорошо проветриваемых помещениях комнатной температуры при 20°C с 12-часовым циклом день-ночь. Все животные находились на полноценном стандартном рационе питания, количество воды не ограничивалось.

В течение исследования велось наблюдение за каждым животным: осмотр покровов, состояние шерсти, аппетит, двигательная активность, диапазон движений. Были соблюдены требования по гуманному обращению, регламентирующие исследования на животных моделях, принятые Международным советом медицинских научных обществ «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» [28].



Инъекции были сделаны однократным внутрисуставным введением химического агента в правое колено передне - внутренним доступом под надколенник. Животным контрольной группы, для сравнительного анализа перенесенного стресса, была сделана внутрисуставная инъекция 0,5 мл стерильного физиологического раствора. Шерстка каждой группы животных была помечена красителем на спине.

Для проведения внутрисуставных манипуляций была отработана необходимая доза наркоза. Основываясь на международном опыте, для обезболивания мы применили анестетик ксилазина гидрохлорид («Рометар»), из расчета 0,1 мл на 1 кг веса внутривентриально. Из-за отсутствия глубокого сна, доза препарата была увеличена десятикратно, но даже при этом, попытка внутрисуставной инъекции вызвала реакцию животного. Было решено сменить анестетик на барбитурат быстрого действия - этаминал натрия.

Доза этаминала натрия из расчета 0,5 мл / 100 г веса 1% раствора введенная внутримышечно в область живота вызвала полную анестезию через 5 минут и длилась около 3 часов.

Для предотвращения инфицирования животных область инъекции вокруг коленного сустава была тщательно выбрита и обработана спиртовым раствором бриллиантового зеленого. В день эксперимента крысам внутримышечно вводили Ампициллин в область правого бедра из расчета 1,5 мг на 1 кг веса 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Контрольными точками (КТ) исследования были выбраны четыре точки: 1 точка – дата начала исследования, 2 точка - через 4 недели после индукции ОА, 3 точка – через 6 недель и 4 точка - дата завершения исследования через 8,5 недель. Продолжительность эксперимента составила 60 дней (таб. 2).

Таблица 2

#### Контрольные точки эксперимента

|                                    | Контрольные точки (КТ)                    |             |             |                           |
|------------------------------------|---|-------------|-------------|---------------------------|
|                                    | КТ-1                                      | КТ-2        | КТ-3        | КТ-4                      |
| срок с момента начала эксперимента | 0 - день инъекции индуцирующего ОА агента | Через 4 нед | Через 6 нед | 8,5 нед - день терминации |

Все экспериментальные животные были случайным образом разделены на 4 группы, три группы по

8 крыс (экспериментальные) и одна контрольная, состоящая из 10 животных (таб. 3).

Таблица 3

#### Характеристика экспериментальных групп

|                        | Интактные крысы, контроль (n = 10)    | I группа (n = 8)   | II группа (n = 8)   | III группа (n = 8)   |
|------------------------|---------------------------------------|--|---------------------|----------------------|
| Возраст, мес           | 24,5                                  | 25   | 24                  | 24,5                 |
| Индуктирующий ОА агент | Физиологический р-р стерильный 0,5 мл | Тальк стерильный медицинский 0,5 мл 10% суспензия на физ. р-ре | Трипсин 0,1 мл 0,1% | Папаин 0,1 мл 1% р-р |

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Манипуляции на суставе проводились в стерильных условиях под общим обезболиванием этаминалом натрия, который показал себя эффективнее, чем ксилазина гидрохлорид, под контролем ЧСС и ЧДД.

В процессе эксперимента проводился ежедневный осмотр животных, который включал в себя наблюдение за характером поведения крыс, особенностями движений, состоянием шерсти, характером дыхания, потреблением корма и воды, реакцией на внешние раздражители, изменением локальной температуры над суставом (контроль – левый сустав).

Контроль веса животных определялся взвешиванием на электронных весах 1 раз в неделю. Ежедневная прибавка в весе в норме у крысы составляет около 5 грамм и самка в возрасте 32-33 недели весит  $314 \pm 8$  г. Как видно из таблицы, несмотря на сохранность аппетита, у животных экспериментальных групп наблюдалась тенденция к снижению массы тела, при этом, в контрольной группе показатель прибавки массы тела животных составил 126% (таб. 4).

В течение эксперимента наблюдается потеря веса

у животных во II и III группах, по сравнению с I группой и контрольной.

Для определения функционального состояния сустава нами был выбран тест «открытое поле» (Hall, 1936), который позволяет судить о двигательной и поведенческой активности животного. Мы использовали вариант с применением специального короба размером 90 см на 80 см и высотой борта 6 см, оснащенным двойным прозрачным дном с отверстиями (лунками). Дно короба расчерчено на прямоугольнички размером 7 см на 6 см для удобства подсчета в клетках. Продолжительность тестирования каждого животного составила 10 минут (таб. 5).

Заметное прихрамывание, волочение задней правой конечности наблюдалось в I и II экспериментальных группах. Поведение животных III группы почти не отличалось от контрольной.

Так как, во время нахождения в экспериментальной установке «открытое поле», у некоторых крыс во время перемещения задние конечности застревали в лунках, было решено более тщательно изучить это отклонение в моторике и выяснить его причины. Чтобы наблюдать и такие признаки как шаткость по-

ходки, отставание правой конечности при движении, тремор и т.п., нами был предложен дополнительный тест «спринт». Суть его заключается в регистрации передвижения по прямому открытому туннелю заданной длины в 140 см шириной в 12 см и бортами

в 20 см без отвлекающих факторов. Запись велась 2 видекамерами с обеих сторон туннеля с уровня поверхности перемещения. Как показали результаты этого теста (таб. 6).

Таблица 4

Динамика веса животных в течение исследования

| группы       |                 | вес, г         |                |                |                | изменение веса по ср с исходным |
|--------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|
|              |                 | КТ-1           | КТ-2           | КТ-3           | КТ-4           |                                 |
| I группа     | M ± S           | 264,63 ± 25,93 | 278,13 ± 36,33 | 270,88 ± 35,01 | 261,88 ± 30,31 | 99%                             |
|              | ср с К, %       | 101%           | 98%            | 89%            | 79%            |                                 |
|              | ср с пред, %    |                | 105%           | 97%            | 97%            |                                 |
| II группа    | M ± S           | 280,86 ± 36,03 | 283,00 ± 40,82 | 270,43 ± 43,82 | 239,00 ± 38,47 | 86%                             |
|              | ср с К, %       | 108%           | 100%           | 88%            | 72%            |                                 |
|              | ср с пред, %    |                | 101%           | 96%            | 88%            |                                 |
| III группа   | M ± S           | 272,63 ± 23,56 | 276,00 ± 38,69 | 251,25 ± 35,98 | 234,00 ± 30,47 | 86%                             |
|              | ср с К, %       | 104%           | 98%            | 82%            | 71%            |                                 |
|              | ср с пред, %    |                | 101%           | 91%            | 93%            |                                 |
| Контроль (К) | M ± S           | 261,20 ± 27,28 | 282,60 ± 71,88 | 305,70 ± 63,13 | 329,70 ± 55,30 | 126%                            |
|              | по ср с пред, % |                | 108%           | 108%           | 108%           |                                 |

Таблица 5

Результаты теста «открытое поле»

| Контрольная точка 2 (через 4 недели после инъекции) | Латентный период, сек | Горизонтальная двигательная активность, кол-во клеток | Вертикальная двигательная активность, вставание на задние лапки | Обследование лунок, кол-во просовываний головы | Индекс «эмоциональности», количество болюсов | Активность моторики конечностей, умывания, совершаемых 2 лапками |
|---|-----------------------|---|---|--|--|--|
| I группа  | 0,38 ± 1,06 (%)       | 38,00 ± 16,48   | 4,00 ± 2,14   | 13,88 ± 6,81                                   | 1,25 ± 1,16                                  | 2,38 ± 1,51  |
| Сравнение с К                                       | 34%                   | 97%   | 85%   | 113%   | 46%  | 95%  |
| II группа   | 0,29 ± 0,76           | 32,00 ± 15,17   | 1,57 ± 1,81   | 9,29 ± 4,79                                    | 0,71 ± 0,76                                  | 1,43 ± 1,13  |
| Сравнение с К                                       | 26%                   | 82%   | 33%   | 75%  | 26%  | 57%  |
| III группа  | 1,25 ± 3,54           | 37,50 ± 8,75  | 3,88 ± 3,40   | 12,38 ± 7,87                                   | 2,00 ± 1,41                                  | 2,38 ± 1,92  |
| Сравнение с К                                       | 114%                  | 96%   | 82%   | 101%   | 74%  | 95%  |
| Контроль (К)  | 1,10 ± 1,85           | 39,00 ± 6,62  | 4,70 ± 1,49   | 12,30 ± 2,98                                   | 2,70 ± 1,25                                  | 2,50 ± 0,53  |

Таблица 6

Результаты теста «спринт»

| Контрольная точка 3 | Время прохождения по прямому туннелю, сек |
|---------------------|---|
| I группа            | 17,3 ± 6,38                               |
| Сравнение с К       | 116%                                      |
| II группа           | 24,43 ± 7,61                              |
| Сравнение с К       | 166%                                      |
| III группа          | 22,13 ± 6,92                              |
| Сравнение с К       | 151%                                      |
| Контроль (К)        | 14,70 ± 4,57                              |

#### ВЫВОДЫ:

1. Среди апробированных способов индукции ОА у животных I и II групп уже на 2 неделе эксперимента были выявлены первые клинические признаки развивающегося гонартроза, тогда как к завершению эксперимента (60 дней после индукции ОА), наиболее выраженными они были у животных II группы.

2. Оба функциональных теста «открытое поле»

и «спринт» показали, что животные II группы (индукция ОА трипсином) имели наибольшее снижение горизонтальной, вертикальной двигательной активности, скорости передвижения, а также заметную хромоту, волочение правой задней конечности и шаткость походки по сравнению с I, III группой и контролем. Учитывая, что общие дегенеративные процессы характерны для всех испытуемых животных,

можно выделить II группу как имеющую наиболее очевидные признаки гонартроза.

3. Выявленная потеря веса у животных экспериментальных групп, в отличие от контрольной, вызвана, вероятнее всего, воспалительным процессом в коленном суставе, приводящим к боли при движении, а так же вынужденным снижением активности.

Проведенная экспериментальная работа, а также анализ литературных данных о способах моделирования ОА в эксперименте *in vivo*, позволяют заключить, что модель химически индуцированного остеоартрита коленного сустава у животных, вызванная однократным внутрисуставным введением раствора трипсина, можно рекомендовать как оптимальную для доклинических исследований. Развитие дегенерации суставного хряща приближено к естественным темпам патофизиологических процессов при хроническом остеоартрите у человека, что подтверждают показатели функциональных тестов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский В.А. Моделирование артроза путем введения дексаметазона в коленный сустав крысы. // Ортопедия, травматология и протезирование. 2004. №4, стр. 76-80
2. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Махова А.Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза // Казанский медицинский журнал. 2006. Том 87, №1
3. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная значимость // Экология человека. 2012. №9.
4. Орел К.С., Савицкий И.В., Якимчук Н.В. и др. Сравнительная характеристика моделей экспериментального остеоартроза // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2017. Том 17, выпуск 4 (60)
5. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Диденко Н.Н и др. Материалы IV Национального Конгресса по Регенеративной Медицине. // Гены & Клетки. – Москва – 20-23 ноября 2019.
6. Ступина Т.А., Петровская Н.В., Степанов М.А. Изучение регенерации хрящевой и костной ткани при моделировании щелевидного костно-хрящевого дефекта пателлярной поверхности мыщелков бедра в эксперименте. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5-1. – С. 68-71
7. Ткачев В.О. Морфологические изменения тканей коленного сустава в раннем периоде после криовоздействия. // Ортопедия, травматология и протезирование. 1984, №5, с. 39-41.
8. Третьяков А.А., Николаев В.И., Зиновкин Д.А. Способ экспериментального моделирования остеоартроза // Остеопороз и остеопатии. 2020. №2.
9. Шевцов В.И., Макушин В.Д. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование). // Гений ортопедии. 2012 №1, с. 34-37
10. Botter SM, van Osch GJ, Waarsing JH, van der Linden JC, Verhaar JA, Pols HA, van Leeuwen JP, Weinans H. Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase-induced model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16(4):506-14. doi: 10.1016/j.joca.2007.08.005. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17900935.
11. Cashin CH. The induction of an erosive arthropathy in the guinea pig with copper II bisglycinate and its treatment with antirheumatic drugs. // *British Journal of Rheumatology*. 1987;26:251–258.
12. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Feb;27(2):230-239. doi: 10.1016/j.joca.2018.09.016. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30391394; PMCID: PMC6350005.
13. Eguro H, Goldner JL. Antigenic properties of chondromucoprotein and inducibility of experimental arthritis by antichondromucoprotein immune globulin. // *J Bone Joint Surg Am*. 1974;56:129–141.
14. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Feb;24(1):39-46. doi: 10.1016/j.berh.2009.08.008. PMID: 20129198.
15. Glasson SS. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr Drug Targets*. 2007 Feb;8(2):367-76. doi: 10.2174/138945007779940061. PMID: 17305514.
16. Høegh-Andersen P, Tankó LB, Andersen TL, Lundberg CV, Mo JA, Heegaard AM, Delaissé JM, Christgau S. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R169-80. doi: 10.1186/ar1152. Epub 2004 Feb 19. PMID: 15059281; PMCID: PMC400436.
17. Kalbhen D.A. Chemical model of osteoarthritis—a pharmacological evaluation // *J Rheumatol*. 1987; 14(Suppl 14) (:130–131)
18. Kraus VB, Huebner JL, DeGroot J, Bendele A. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18 Suppl 3(Suppl 3): S35-52. doi: 10.1016/j.joca.2010.04.015. PMID: 20864022; PMCID: PMC2948547.
19. Lampropoulou-Adamidou K., Lelovas P., Karadimas EV, Liakou C., Triantafillopoulos IK, Dontas I. Полезные животные модели для исследования остеоартрита. // *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014; 24 (3): 263–271.
20. Lin Y.S., Huang M.H., Chai C.Y. Effects of helium-neon laser on the mucopolysaccharide induction in experimental osteoarthritic cartilage. // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006; 14: 377-383

21. Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *ArthritisRheum*. Published on line March 2, 2022. doi:10.1002/art.42089
22. Moody HR, Brown CP, Bowden JC, Crawford RW, McElwain DL, Oloyede AO. In vitro degradation of articular cartilage: does trypsin treatment produce consistent results? // *J Anat*. 2006 Aug;209(2):259-67. doi: 10.1111/j.1469-7580.2006.00605.x. PMID: 16879604; PMCID: PMC2100317.
23. Pickarski M., Hayami T., Zhuo Y., Duong LT Молекулярные изменения в суставном хряще и субхондральной кости при пересечении передней крестообразной связки у крыс и менискэктомированных моделях остеоартрита. // *BMC Musculoskel Disorder*. 2011 г.; 12:197.
24. Teeple E, Fleming BC, Mechrefe AP, Crisco JJ, Brady MF, Jay GD. Frictional properties of Hartley guinea pig knees with and without proteolytic disruption of the articular surfaces. // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:309–315
25. Wei L, de Bri E, Lundberg A, Svensson O. Mechanical load and primary guinea pig osteoarthritis. // *Acta Orthop Scand*. 1998; 69:351–357.
26. Yamada A, Uegaki A, Nakamura T, Ogawa K. ONO-4817, an orally active matrix metalloproteinase inhibitor, prevents lipopolysaccharide-induced proteoglycan release from the joint cartilage in guinea pigs. // *Inflammation Research*. 2000;49:144–146
27. Yeh TT, Wen ZH, Lee HS, Lee CH, Yang Z, Jean YH, Wu SS, Nimni ME, Han B. Intra-articular injection of collagenase induced experimental osteoarthritis of the lumbar facet joint in rats. *Eur Spine J*. 2008 May;17(5):734-42. doi: 10.1007/s00586-008-0594-0. Epub 2008 Jan 26. PMID: 18224353; PMCID: PMC2367420.
28. [https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy\\_report/2013/WB\\_EuropeCentralAsia/IHME\\_GBD\\_WorldBank\\_EuropeCentralAsia\\_FullReport\\_RUSSIAN.pdf](https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2013/WB_EuropeCentralAsia/IHME_GBD_WorldBank_EuropeCentralAsia_FullReport_RUSSIAN.pdf)
29. [https://www.volgmed.ru/uploads/files/2020-1/124367-mezhdunarodnyh\\_rekomendacijah\\_po\\_provedeniyu\\_mediko-biologicheskikh\\_issledovanij\\_s\\_ispolzovaniem\\_zhivotnyh.pdf](https://www.volgmed.ru/uploads/files/2020-1/124367-mezhdunarodnyh_rekomendacijah_po_provedeniyu_mediko-biologicheskikh_issledovanij_s_ispolzovaniem_zhivotnyh.pdf)

-----

УДК: 616.345-006:611.8-001.28615.277.3:616-006.442/443

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «КОЛХИЦИНОЛ-2» (К-26-В) НА ОПУХОЛИ КСУ В СРАВНЕНИИ С ТАКСОЛОМ И ЭТОПОЗИДОМ

Салихов Ф.С., Еникеева З.М., Камышов С.В.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУз

### XULOSA

**Ishning maqsadi.** Kolxisinol-2 (K-26-v) yangi preparatining o'smaga qarshi faolligini turli xil in'ektsiyalar bilan Uoker karsinosarkomasi (KSU) shtammi bo'lgan hayvonlarda va shunga o'xshash ta'sir mexanizmiga ega ma'lum sitostatiklar bilan solishtirganda baholash.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqotlar KSU o'smasi bo'lgan 32 ta kalamushlarda o'tkazildi, K-26-b kalamushlarga o'simta inokulyatsiyasidan keyin 3-kuni 4 va 8 martaturlidozalardataksolvaetoposidbilanso lishitirganda intraperitoneal yuborildi. Natijalarni baholash standart mezonlarga muvofiq amalga oshirildi: o'simta o'sishini, tana vaznini va hayvonlarning taloqini nihibe qilish. Farqlar  $p < 0.05$  da muhim deb hisoblandi.

**Natijalar.** K-26-v preparati 12 mg/kg dozada 8 martalik in'ektsiya bilan buo'simtaningo'sishini 20% regressiyalangan o'smalarda 98-97% gabostirdi va 4 martalik in'ektsiyabilan xuddishunday natijalarga erishildi - 98-95%, lekin o'simta regressiyasiz. Etoposidning faolligi past bo'lgan - 15-34% vataksol - 94-92%.

**Xulosa.** KSU o'simta bo'lgan hayvonlar dayangi K-26-b preparatini o'rganish uning turlixil in'ektsiyalar bilan yanuqorifaolligini, shuningdek, taksolvaetoposidbilanso lishitirgandasezilarlidarajadafaolliginianiqladi.

**Kalit so'zlar:** etoposide, kolxitsin hosilasi K-26v, o'smaga qarshi faollik, taksol, transplantatsiya qilinadigan o'simta Uoker karsinosarkomasi

В различных исследованиях было показано, что существует неиспользованный потенциал для использования каркаса колхицина и колхамина в качестве создания новых противоопухолевых препаратов, увеличения их сродства к изотипам тубулина, сверхэкспрессия которых наблюдается в злокачественных опухолях, а также в уменьшении неблагоприятных эффектов для нормальных клеток, что может повысить терапевтический потенциал данных соединений [2,7]. У новых соединений наблюдаются разнообразные изменения в проявлении их биологической активности, а также могут проявляться иммуномодулирующие свойства, которые потенциально могут быть использованы в будущем и в клинической практике [3,4].

В лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов РСНПМЦОиР МЗ РУз осуществлен синтез и изучаются биологические свойства новых

### SUMMARY

**Objective.** Evaluation of the antitumor activity of the new drug colchicinol-2 (K-26-v) in animals with a tumor strain of Walker's Carcinosarcoma (WSC) with different numbers of injections and in comparison with known cytostatics with a similar mechanism of action.

**Methods.** Studies were performed on 32 outbred rats with a WSC tumor, K-26-b was administered to rats on the 3rd day after tumor inoculation 4 and 8 times intraperitoneally at different doses, in comparison with taxol and etoposide. The evaluation of the results was carried out according to standard criteria: inhibition of tumor growth, body weight and spleen of animals. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The drug K-26-v at a dose of 12 mg/kg with 8-fold injection suppressed the growth of this tumor by 98-97% with 20% of regressed tumors, and with 4-fold injection, similar results were obtained - 98-95%, but without tumor regression. Etoposide had low activity - 15-34%, and taxol - 94-92%.

**Conclusion.** The study of the new drug K-26-b in animals with a tumor of the WSC revealed its high activity with a different number of injections, as well as its more significant activity in comparison with taxol and etoposide.

**Keywords:** antitumor activity, colchicine derivative K-26v, etoposide, taxol, transplantable tumor Walker's carcinosarcoma

соединений, полученных на основе трополоновых алкалоидов колхицина и колхамина [1]. На основании изучения токсичности и противоопухолевой активности *in vivo* из новых производных к настоящему времени отобрано несколько новых препаратов, в частности, препарат колхицинол-2 (К-26-в), который исследовался нами *in vivo* на ряде перевивных опухолях животных, на которых препарат проявил очень высокую активность. Ранее также была показана способность данного препарата к стимуляции КОЕс у мышей, облучённых в сублетальных дозах, что защищает организм от последствий радиационного воздействия [2].

Основанием для изучения колхицинола-2 было исследование его предшественника - основания ДДЭК или К-26 в Национальном институте рака США (NCI USA) *in vitro* на панели из 60 человеческих раковых линий, где препарат был высоко акти-

вен на всех панелях, например, на таких резистентных опухолевых линиях, как рак почки и меланомы. Препарат К-26-в или колхицинол-2 получен из нерастворимого в воде ДДЭК (К-26), для парентерального введения. В экспериментах *in vivo* показана его более значительная эффективность в сравнении как с исходным К-26, так и с известными противоопухолевыми препаратами. Кроме того, важно было выяснить активность препарата при меньшем количестве введений.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение нового препарата на опухоли Карциносаркома Уокера (КСУ) при разном количестве введений и в сравнении с известными цитостатиками сходного механизма действия.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был препарат К-26-в, синтезированный из К-26 [1], который получен из колхицина, разрабатываются в РСНПМЦОиР МЗ РУз. В качестве препаратов сравнения использованы таксол (INTTAXEL, Dabur, Индия), этопозид (Etoposide phosphate, Bristol-Myers Squibb).

Изучение противоопухолевой активности К-26-в проведено на Карциносаркоме Уокера. Опухолевый штамм получен из института онкологии КазНИИ и пассирован на крысах-донорах, соответственно протоколу штамма. Перевивку опухолей проводили согласно общепринятым методикам: Карциносаркому Уокера прививали подкожно взвесью опухолевых клеток по 30-60 мг в 0,3-0,5 мл питательной среды на мышшь [6]. Лечение животных начинали через 48 или 72 часа после имплантации опухоли, а также через 10 или 15 дней (при изучении влияния препарата на развившиеся опухоли). Исходя из задач исследования, К-26-в и вводили внутривнутрибрюшинно ежедневно в течение 10 или 8 суток в дозах, в разовой дозе 32 мг/кг, препараты сравнения вводили в том же режиме в разовых дозах соответственно протоколам. При изучении влияния меньшего количества введений К-26-в вводили 4-5 раз.

Животные контрольных групп получали растворитель в дни введения препаратов в адекватном объеме. Не ранее, чем через 7 дней после завершения лечения, животных умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения и в конце опыта определяли массу тела животных. Для изучения динамики опухолевого роста у животных леченной и контрольной групп измеряли объем опухолей в 3-х проекциях в начале опыта и затем через каждые 5 дней вплоть до их забоя, во время которого измеряли объем (V) и массу (M) извлеченной опухоли. Торможение роста опухоли вычисляли по объемам и массе опухолей по формулам:

$$\text{TPO}\% = (V_{\text{опыт}} - V_{\text{контроль}}) / V_{\text{опыт}} \times 100\%$$

$$\text{TPO}\% = (M_{\text{опыт}} - M_{\text{контроль}}) / M_{\text{опыт}} \times 100\%$$

где  $V_{\text{контроль}}$  – средний объем опухоли у животных контрольной группы,  $V_{\text{опыт}}$  – средний объем опухоли у

животных опытной группы или  $M_{\text{к}}$  – средняя масса опухоли у животных контрольной группы,  $M_{\text{о}}$  – средняя масса опухоли у животных опытной группы [5,6].

О переносимости лечения судили по гибели животных, для косвенной оценки возможной гематотоксичности у павших и умерщвленных животных определяли массу селезенки, в ряде опытов изучали некоторые показатели периферической крови.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучалось противоопухолевое действие К-26-в и К-26 в дозах 12 (К-26-в) и 6 (К-26) мг/кг при 8 и 4-кратном введении на крысах со штаммом Карциносаркома Уокера (КСУ). Введение препаратов начали через 3 дня после перевивки, препараты вводили 4-х и 8-кратно внутривнутрибрюшинно в дозе 0,3 мл на 100 г веса крысы, забой животных был осуществлен на 7-ой день после последнего введения препарата. Гибель животных отмечена в группах 4 и 5 с применением этопозида (25%) и таксола (50%).

В данном опыте (Таблица 1) препарат К-26-в в дозе 12 мг/кг при 8-кратном введении подавлял рост этой опухоли на 98-97% при 20% регрессировавших опухолей, а при 4-кратном введении, также были получены близкие результаты – 98-95%, но без регресса опухолей. У этопозида была низкая активность – 15-34%, а у таксола – 94-92%.

Уровень побочных эффектов проявился в гибели животных в группах препаратов сравнения, а также в снижении массы тела, которое наблюдалось в группе с применением таксола (на 7,6%) и К-26-в (на 5,2%). Селезенки в опытной группе с таксолом были на 20% меньше, а в группах с К-26-в – были на уровне контрольной группы. Отмечено резкое увеличение селезенки при воздействии этопозида.

Таким образом, изучение нового препарата К-26-в на животных с опухолью КСУ выявило его высокую активность при различном числе введений, а также его более значительную активность в сравнении с таксолом и этопозидом. В ранних исследованиях механизма действия К-26-в [1,2], было показано, что его высокая противоопухолевая активность объясняется его алкилирующим и антимитотическим действием в отношении опухолевых клеток, способности к межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК посредством ингибирования топоизомераз I и II. Кроме того, К-26-в в меньшей степени вызывает множественную лекарственную устойчивость опухоли, чем этопозид и доксирубицин.

#### ВЫВОДЫ

1. Изучение нового препарата К-26-в на животных с опухолью КСУ выявило его более выраженную противоопухолевую активность в сравнении с таксолом, и этопозидом.

Таблица 1

**Противоопухолевая активность препаратов К-26 и К-26-в на штамме Карциносаркома Уокера при 4-х и 8-кратном введении (лечение с 3 дня перевивки опухоли: 8 введений веществ)**

| Группы животных, препарат, разовая доза (мг/кг, кратность введения) | Гибель % | Масса животных (г) |             | Объем опухоли (см <sup>3</sup> ) |           | Масса опухоли (г) | Масса селезенки (мг)<br>По объему | % торможения |            |    |
|---|----------|--------------------|-------------|----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------------------------|--------------|------------|----|
|   |          | до опыта           | после опыта | 5 день                           | 19 день   |                   |                                   | По массе     | % регресса |    |
|   |          |                    |             |                                  |           |                   |                                   |              |            |    |
| 1) Контроль   | 0        | 100,0±3,5          | 104,5±6,0   | 1,8±0,4                          | 13,0±2,4  | 13,0±0,8          | 0,5±0,07                          | –            | –          | –  |
| 2) К-26-в (12-8 кратно)   | 0        | 104,0±6,0          | 98,5±3,2    | 0,3±0,1                          | 0,2±0,06* | 0,4±0,03*         | 0,5±0,02                          | 98           | 96         | –  |
| 3) К-26-в (12-4-кратно)   | 0        | 112,0±4,8          | 112,0±6,6   | 1,8±0,2                          | 0,3±0,1   | 0,6±0,04*         | 0,5±0,07                          | 97           | 96         | 20 |
| 4) Этопозид (7-8 кратно)  | 25       | 110,0±2,5          | 122,0±10,1  | 0,4±0,13                         | 10,6±2,28 | 8,9±1,4*          | 1,0±0,03                          | 15           | 34         | –  |
| 5) Таксол (5,5-8 кратно)  | 50       | 105,3±2,9          | 97,0±3,0    | 0,08±0,02                        | 0,8±0,56  | 1,1±0,7           | 0,4±0,1                           | 94           | 92         | –  |

Примечание: \* различия статистически достоверны в сравнении с контролем при P<0,05; в группах лечения n=6, в контроле n=8.

2. Препарат К-26-в в дозе 12 мг/кг при 8-кратном введении подавлял рост КСУ на 98-97% при 20% регрессировавших опухолей, а при 4-кратном введении – на 98-95%, но без регресса опухолей. У этопозида была низкая активность – 15-34%, а у таксола – 94-92%.

3. Высокая противоопухолевая активность препарата К-26-в обусловлена его выраженным алкилирующим и антимиотическим действием в отношении опухолевых клеток и меньшим повреждающим действием на нормальные клетки, чем этопозид и доксирубин.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Еникеева З.М., Кузнецова Н.Н., Димант И.Н., Бегитшева А.И., Султанова Д.Ш. 10-дезметокси-10-(N,N-бис (2-гидроксиэтил) амино)-7-(N-дезацетил) колхицин, обладающий цитостатическим действием на клетки поджелудочной железы человека и антимиотическим эффектом. Патент [UZC] 951, 2003.
- Еникеева З.М., Баленков О.Ю., Алиева Д.А., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А. Изучение влияния препаратов К-42, К-48 и Дэкоцина на уровень КОЕс // Вопросы онкологии. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов (Т.1). –2013. –Т.59. –№3. –С.60-61.
- Камышов С.В. Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки // Вестник науки и образования. –2018. –Т.2. –№6. –С.57-61.
- Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли экстракорпоральной иммунофармакотерапии в снижении токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки // Евразийский онкологический журнал. –2015. –Т.7. –№4. –С.28-34.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Переводчиковой Н.И. –М., 2013. –511 с.
- Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. В кн. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Под ред. Миронова А.Н. –Москва, 2012. –С.640-654.
- Johnson L., Goping I.S., Rieger A. et al. Novel Colchicine Derivatives and their Anti-cancer Activity // Curr. Top. Med. Chem. –2017. –V.17. –N22. –P.2538-2558. doi: 10.2174/1568026617666170104143618. PMID: 28056740.

УДК 616:612.017.11

## КРАТКИЙ ОБЗОР САМЫХ ЧАСТЫХ ВРОЖДЕННЫХ ИММУННЫХ ОШИБОК

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Рахимжонов А.А., Талипова А.А., Касимова М.С., Каримова Д.С., Ханова Х.Н., Акбаров У.С., Петрова Т.А., Шер Л.В., Ашурова Ф.К., Искандаров Ш.Т., Розумбетов Р.Ж.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

*Moslashuvchanlik, genlarning o'zgarishi bilan ta'minlangan bo'lib, biologik tur tirik qolishining asosiy omilidir. Ammo bu o'zgarishlar har doim ham ijobiy emas va ularning natijalaridan biri birlamchi immunitet tanqisligi bo'lishi mumkin. Bu immunitet tizimining noto'g'ri ishlashiga olib keladigan ba'zi genetik nuqsonlar tufayli kelib chiqqan klinik ko'rinishdagi keng o'zgaruvchanlikka ega (odatda kamdan-kam uchraydigan) kasalliklarning katta guruhidir, ammo ba'zi kasalliklarda o'ziga xos genetik nuqsonlar mavjud emas, masalan, selektiv IgA yetishmovchiligi, va hatto asimptomatik bo'lishi mumkin. Barcha 485 ta birlamchi immunitet tanqisligi kasalliklari bitta maqolaga to'g'ri kelmasligi sababli, bu yerda tez-tez uchraydigan birlamchi immunitet tanqisligi kasalliklarning namoyon bo'lishi, diagnostikasi va davolashi bayon etiladi.*

**Kalit so'zlar:** *immunitet tanqisligi, tashhis, davolash.*

### ВВЕДЕНИЕ

Приспособляемость, ключевой фактор выживания вида, которая обеспечивается генетическими изменениями. Но не всегда эти изменения бывают благоприятными, и одним из их результатов могут быть первичные иммунодефициты (ПИД). Эта большая группа (чаще редких) болезней с широкой вариации в клинической манифестации, вызванная каким-либо генетическим дефектом, который приводит к нарушению деятельности иммунной системы, тем не менее, некоторые болезни не имеют конкретных генетических дефектов, например селективный дефицит IgA, и даже могут протекать асимптомно [23]. По последней классификации ПИД (международного союза иммунологических обществ, 2022 г.), установлено 485 различных врожденных дефектов иммунитета (ВОИ), которые распределены по 10 таблицам [23]. Стоит уточнить, что 485 – это количество выявленных генетических дефектов, но не отдельных болезней. В предыдущей классификации ВОИ [2019], было 430 генетических дефектов и 404 болезней [22]. Учитывая многочисленность, редкость и разнообраз-

### SUMMARY

*Adaptability, a key factor in the survival of the species, which is provided by changes in the genes. But these changes are not always favorable, and one of their results may be primary immunodeficiencies, which is a large group of (usually rare) diseases with wide variation in clinical manifestation, caused by some genetic defect that leads to a malfunction of the immune system, however, some diseases do not have specific genetic defects, such as selective IgA deficiency, and may even be asymptomatic. Since all 485 primary immunodeficiencies will not fit in one article, manifestations, diagnosis, and treatment of frequent PID (in descending order) will be described here.*

**Keywords:** *immunodeficiency, diagnosis, treatment*

ность ВОИ, наблюдаются проблемы с их диагностикой. Огромной проблемой так же является и отсутствие доступной для врачей информации о ВОИ. Так как, все 485 ВОИ не уместятся в одну статью, здесь будут описаны манифестации, диагностика и лечение частых ВОИ [по убыванию]. В связи с тем, что в нашей стране нет реестра ВОИ, мы опирались на мировой реестр [13].

Самым частым ВОИ является первичный дефицит антител (ПДА). К 2018 г. было зарегистрировано 46,077 случаев ПДА, что составляет чуть меньше половины всех ВОИ (102,097) [13]. В ПДА входят: общий переменный иммунодефицит, X-сцепленная аглобулинемия, транзиторная гипогаммаглобулинемия младенчества, дефицит специфических антител, и др. [9]. Многие ПДА не имеют четких генетических дефектов под своей основой, что может затруднить изучение патогенеза, диагностику и смысляет границы между этими заболеваниями [9]. Тем не менее, семейная история имеет большую значимость. Чаще проявления болезни начинаются во второй половине первого года жизни, после истощения материнских



IgG [9], [17]. Основным клиническим проявлением ПДА является частые бактериальные инфекции [преимущественно респираторные и гнойные], реже наблюдаются вирусные инфекции и аутоиммунные проявления [9], [8]. Поздняя диагностика может привести к перманентным изменениям органов, например к бронхоэктазу [9, 17]. Ключевыми факторами диагностики являются уровни иммуноглобулинов, специфических антител и В клеток, они бывают понижены или отсутствуют [9,17]. Антибиотикотерапия и заместительная иммуноглобулиноterapia используются, как при лечении инфекций, так и при профилактике, что может улучшить качество жизни и прогноз [9, 17].

Синдром ДиДжорджи возникает вследствие делеции 22q11.2 (частота от 1:3000 до 1:6000), что может привести к нарушению деятельности жаберных дуг, из которых развиваются черепно-лицевые структуры, тимус, щитовидные железы, дуга аорты и сердце, что в свою очередь приводит к иммунодефициту (понижение количества Т клеток), частым инфекциям, гипокальцеемии, гипотиреозу, психическим расстройствам, умственному отставанию, различным врожденным аномалиям, неправильным чертам лица, аномалиям неба, порокам сердца и т.д [12]. При 90% новых случаев синдрома ДиДжорджи, делеция происходит *de novo*, т. е. возникает впервые у пациента, а не наследуется [12]. Чаще всего уже на первых днях диагностируют пороки сердца, и они же являются основными причинами смерти (87%) у этих больных [12]. Не менее опасными последствиями являются и инфекции, в основном это грибковые и вирусные инфекции в дыхательных путях [17]. Диагностическими критериями являются: менее 500/ $\text{mm}^3$  Т клеток первые 3 года жизни, пороки сердца и/или гипокальцеиemia связанные с делецией хромосомы 22q11.2 [17]. При многих случаях синдрома ДиДжорджи, требуется хирургическое вмешательство, так как около 80% больных имеют порок сердца [14]. Антибиотики рекомендуется применять, как при лечении, так и в профилактических целях [14].

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является самым частым наследственным аутоиммунным заболеванием [24]. К 2018 г. в мире было зарегистрировано 2835 случаев, больше половины (1608) в ближнем востоке [13]. Причиной этой болезни является чрезмерная активность инфламасомы, вследствие мутации в гене *MEFV*, который вызывает аутоиммунные процессы, но также проявляется и в виде повышенной резистентности к некоторым инфекциям в экспериментах над мышами [16]. У 90% пациентов, клиническая манифестация наблюдается до 20 лет [24]. Проявляется ССЛ приступами (продолжительностью от 12 до 72 часов) жара, перитонита [имитирует острый аппендицит], плеврита и артрита [17]. Самый опасным осложнением ССЛ считается амилоидоз почек, который может привести к почечной недостаточности [17]. Диагностическими критерия-

ми ССЛ является две или более из следующих манифестаций: 1) 3 приступа жара (продолжительностью 6-72 часов); 2) 3 приступа болей в животе (продолжительностью 6-72 часов); 3) 3 приступа болей в груди (продолжительностью 6-72 часов); 4) 3 приступа олигоартрита (продолжительностью 6-72 часов); 5) ССЛ в семейном анамнезе [17]. Положительный эффект колхицина, так же считается диагностически ценным фактором [24]. Колхицин, так же, играет большую роль в лечении, тактикой которой является удлинение ремиссии [15]. При приступах эффективно себя проявляют нестероидные противовоспалительные средства [15]. Большинство пациентов принимающие должное лечение остаются бессимптомными и риск развития амилоидоза снижается до 1% [17]. При резистентности к колхицину, рекомендовано применять ингибиторы ИЛ-1 (например *anakinra*) [15].

Атаксия телеангиэктазия (синдром Луи-Бара) – аутосомально-рецессивная болезнь проявляется мозжечковой атаксией, глазной телеангиэктазией, отставание в развитии, предрасположенностью к онкологии и иммунодефицитом. Чаще всего первым проявлением является атаксия, родители жалуются на неустойчивость и шатание [17]. К школьным годам появляются проблемы с чтением и прописью из-за нарушения координации движения глаз и дизартрии [17]. В любом возрасте могут начаться неконтролируемые движения, хорея, атетоз, дистония и миоклония [19]. Телеангиэктазия чаще возникает на конъюнктиве, наружной стороне уха, лице и шее [17]. Примерно 70% пациентов имеют признаки иммунодефицита в виде Т и В клеточной лимфопении и гипогаммаглобулинемии, что приводит к частым респираторным инфекциям [19,1]. Самый опасным осложнением является легочные заболевания, которые приводят к легочной недостаточности и впоследствии завершаются летально у 50% больных синдромом Луи-Бара [1]. Около 20% пациентов страдают от онкологии [17]. Диагноз ставится на основе клиники и лабораторных показателей (например, повышенный альфа-фетопротеин) [13]. Лечение является симптоматическим. Больные Луи-Бара имеют плохой прогноз, и в среднем они доживают до 25 лет [17, 1].

Наследственная ангиоedема [НАО] – возникает из-за мутации в гене *SERPING1* [1:50000], которая вследствие дефицита ингибитора С1 эстеразы, приводит к увеличенной продукции брадикинина, и проявляется в виде отеков в конечностях, лица, дыхательных путях и желудочно-кишечном тракте, который может напоминать острый живот у некоторых больных [27]. Приступы возникают спонтанно, но у некоторых могут быть спровоцированы травмами, лекарствами, инфекциями и стрессом, которые продолжаются в течение 1–3 дней, и так же спонтанно исчезают [17, 4]. Отек гортани, который может быть летальным, возникает при 0,9% случаях приступов, тем не менее, наблюдается у 50% больных в течение жизни [4]. Примерно 1/3 больных жалуются

на серпигиозную сыпь перед обострениями [2]. Пониженные уровни C4 и C1NH, так же и пониженная функция C1NH являются основными диагностическими признаками [17, 4, 2]. Дополнительно, в диагностике может быть полезна информация о невосприимчивости к антигистаминным препаратам и глюкокортикоидам [4]. При лечении обострений используются ингибитор C1 эстеразы [рекомбинантные и полученные из плазмы], антагонисты брадикинина и ингибиторы калликрейна [5]. В профилактических целях рекомендовано использовать даназол и избегать стрессовые ситуации [5].

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИ) встречается частотой 1:50 000 – 1:100 000, и считается самой тяжелой формой ВОИ [17]. Из-за высокой ранней смертности среди этих больных, истинная частота может быть гораздо выше [17]. Дефицит Т клеток является основной причиной этой патологии, но так же может наблюдаться и дефицит В клеток [23]. Хотя ТКИ и состоит из множества десятков различных генетических нарушений, клинически они проявляются схоже [23]. Несмотря на материнские IgG, которые поступают через плаценту, первые манифестации иммунодефицита начинаются до 6 месяцев, и чаще всего наблюдаются хроническая диарея, пневмония и кандидоз [17]. Так же, эти больные часто страдают от вирусных и бактериальных инфекций [17]. При установлении диагноза нужно учитывать семейный анамнез, генетические результаты, клинические проявления и уровень Т клеток [17], [10]. Необходимо обеспечить стерильное окружение больному для предотвращения инфекции, и немедленно начать процесс подготовки к трансплантации костного мозга [ТКМ] [17]. Несмотря на увеличение шанса выживания после трансплантации костного мозга, прогноз у многих больных мрачен, многие умирают до 1 года без должного лечения [2, 20].

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) возникает в следствии дефекта ВНАДФ оксидазы, что приводит к нарушению фагоцитоза, частым инфекциям и гранулематозу [26]. Чаще всего в первый раз обращаются с жалобами на жар, БЦЖит, пневмонию, кашель, и лимфаденит [7]. В будущем у этих больных возникают абсцессы, остеомиелит, и гранулемы в желудочно-кишечных трактах и мочеполовых путях, что может приводит к болям и обструкциям [17]. Особое значение стоит обращать на микроорганизмы, которые вызывают инфекцию. Грибы *Aspergillus*, часто инфицируют больных ХГБ и считается главной причиной смертности, хотя очень редко встречается при других патологиях, даже при других иммунодефицитах, что делает его важным маркером [17]. Пониженный респираторный взрыв и генетический тест, так же, считаются ключевыми факторами при диагностике [17,26]. В зависимости от патогена назначаются антибактериальные и противогрибковые средства, и для лечения обструкции применяются кортикостероиды [18].

Синдром Вискотта-Олдрича является X-сцепленным наследственным заболеванием (болеют в основном мальчики), вызванная мутацией в гене WASP, что нарушает деятельность актина, который играет важную роль в работе цитоскелета и хемотаксисе [11]. Клинические проявления могут сильно варьировать, но основными считаются кровотечения (в связи с тромбоцитопенией), экзема, частые инфекции (особенно в дыхательных путях) и аутоиммунитет (наличие аутоантител) [6, 21]. Так же у многих пациентов наблюдаются повышенный уровень IgE и может быть пониженная фагоцитарная активность [21,3]. При тяжелых кровотечениях необходимо принять переливание крови и препараты крови, которые должны быть свободны от инфекций, включая цитомегаловирусов [17]. Заместительная иммуноглобулинотерапия рекомендована для лечения не только инфекций, но и при тромбоцитопении и аутоиммунитете [17,25]. При успешной ТКМ у пациентов исчезают гематологические, иммунологические и дерматологические признаки, без ТКМ у этих пациент прогноз остается негативным [17].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении стоит отметить, что многие ВОИ нельзя вылечить, но можно лечить (исключением являются некоторые заболевания, при которых рекомендуется ТКМ). Так же интересен тот факт, что при ВОИ не рекомендованы иммуностимуляторы, которые часто применяются при лечении людей без ВОИ, что является парадоксальным. Если суммировать вышеописанные заболевания, они составляют около 90% самых частых ВОИ, которые были зарегистрированы в мире [13].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Amirifar, P., Ranjouri, M. R., Yazdani, R., Abolhassani, H. & Aghamohammadi, A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatric Allergy and Immunology* vol. 30 277–288 Preprint at <https://doi.org/10.1111/pai.13020> (2019).
2. Azmy, V., Brooks, J. P. & Hsu, F. I. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc* 41, S18–S21 (2020).
3. Bouma, G., Burns, S. O. & Thrasher, A. J. Wiskott-Aldrich Syndrome: Immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology* vol. 214 778–790 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.06.009> (2009).
4. Busse, P. J. & Christiansen, S. C. Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine* 382, 1136–1148 (2020).
5. Caballero, T. Treatment of hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 31, 1–16 (2021).
6. Candotti, F. Clinical Manifestations and Pathophysiological Mechanisms of the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Journal of Clinical*

- Immunology vol. 38 13–27 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0453-z> (2018).
7. Chiu, T. L. H. et al. Phenomic Analysis of Chronic Granulomatous Disease Reveals More Severe Integumentary Infections in X-Linked Compared With Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease. *Front Immunol* 12, (2022).
  8. Demirdag, Y. Y. & Gupta, S. Update on Infections in Primary Antibody Deficiencies. *Frontiers in Immunology* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.634181> (2021).
  9. Fried, A. J. & Bonilla, F. A. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 22 396–414 Preprint at <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-09> (2009).
  10. Ho, A. F., Necker, A. & Malades, E. Severe combined immunodeficiencies (SCID). *Blackwell Science* vol. 143 (2000).
  11. Massaad, M. J., Ramesh, N. & Geha, R. S. Wiskott-Aldrich syndrome: A comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 1285, 26–43 (2013).
  12. McDonald-McGinn, D. M. et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 1, (2015).
  13. Modell, V., Orange, J. S., Quinn, J. & Modell, F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res* 66, 367–380 (2018).
  14. Mustillo, P. J. et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol* 43, 247–270 (2023).
  15. Ozen, S. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 75, 644–651 (2016).
  16. Park, Y. H. et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol* 21, 857–867 (2020).
  17. Rezaei, N., Aghamohammadi, A. & Notarangelo, L. D. *Primary Immunodeficiency Diseases Definition, Diagnosis, and Management Second Edition* 2017. ISBN 978-3-662-52909-6
  18. Roos, Di. Chronic granulomatous disease. *British Medical Bulletin* vol. 118 50–63 Preprint at <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw009> (2016).
  19. Rothblum-Oviatt, C. et al. Ataxia telangiectasia: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7> (2016).
  20. Rozmus, J. et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: A national surveillance study. *J Clin Immunol* 33, 1310–1316 (2013).
  21. Suri, D. et al. Wiskott Aldrich Syndrome: A Multi-Institutional Experience From India. *Front Immunol* 12, (2021).
  22. Tangye, S. G. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 40, 24–64 (2020).
  23. Tangye, S. G. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 42, 1473–1507 (2022).
  24. Tufan, A. & Lachmann, H. J. Familial mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: A contemporary review. *Turkish Journal of Medical Sciences* vol. 50 1591–1610 Preprint at <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11> (2020).
  25. Worth, A. J. & Thrasher, A. J. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology* vol. 11 1015–1032 Preprint at <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1062366> (2015).
  26. Yu, H. H., Yang, Y. H. & Chiang, B. L. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* vol. 61 101–113 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08800-x> (2021).
  27. Zeerleder, S. & Levi, M. Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: From pathophysiology to treatment. *Ann Med* 48, 256–267 (2016).
-

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА (ARG16GLY) С РАЗВИТИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ахмедов Ф.С.<sup>1</sup>, Худойбердиев Ш.Ш.<sup>4</sup>, Зиядуллаев Ш.Х.<sup>1</sup>, Камалов З.С.<sup>2</sup>, Рузибакиева М.Р.<sup>2</sup>, Олимжонова Ф.Ж.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский институт,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

<sup>3</sup>Ташкентский государственный стоматологический институт,

<sup>4</sup> Университет АКФА

### XULOSA

**Tadqiqotning maqsadi.** Ushbu tadqiqotda ADRB2 genining Arg16 Gly polimorfizmining o'zbek populyatsiyasida bronxial astma paydo bo'lish bilan bog'liqligini o'rganildi.

**Tadqiqot materiallari va usullari.** Asosiy guruh bronxial astma bilan og'riqan 91 nafar bemordan, nazorat guruhi esa yoshi va jinsi bo'yicha bemorlar bilan taqqoslanadigan allergiyabelgilariyokialomatlarib o'lmagan 95 nafar sog'lom odamlardan iborat edi.

**Natijalar.** Ushbu tadqiqotda allel variantlari, genotiplarning chastota taqsimotini o'rganish va ADRB2 genining Arg16GlySNP larining bronxial astma bilan bog'lanishini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlar ushbu patologik holatning genetik xususiyatlarini ko'rsatuvchi belgilarsifatida ishlatilishi mumkin.

**Xulosa.** ADRB2 genining A alleli va gomozigotli AA genotipining sezilarli darajada oshishi bronxial silliq mushaklarni nazorat qilishda ishtirok etishini bronxial astma bilan bog'lanishini tasdiqlaydi.

**Kalit so'zlar:** b2-adrenergik retseptorlari geni, bronxial astma, bitta nukleotid polimorfizmi.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма является распространенным хроническим респираторным заболеванием, которое может возникнуть в любом возрасте от детства до старости. Так, заболеваемость бронхиальной астмой во всем мире варьируется от 2,1% до 32,2% [6].

Патогенез бронхиальной астмы чрезвычайно сложен и разнообразен, и за последние десятилетия несколько полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявили многочисленные генетические варианты, связанные с предрасположенностью к заболеванию [1,2,3]. Бета2-адренорецепторы (ADRB2) обнаружены в жировых клетках, кровеносных сосудах, сердце и дыхательных путях [7]. Эти рецепторы играют важную роль в генезе ожирения и регуляции энергетического баланса. Они отвечают за стимуляцию липолитической активности в жировой ткани [6] и за контроль гладкой мускулатуры бронхов [4] посредством расслабления и бронходилатации гладкой

### SUMMARY

**Objective.** In the present study, the association of the Arg16Gly polymorphism of the ADRB2 gene with the occurrence of bronchial asthma in the Uzbek population was studied.

**Material and methods.** The main group consisted of 91 patients with bronchial asthma, and the control group consisted of 95 healthy people without signs or symptoms of allergy comparable to patients in terms of age and gender.

**Results.** The data obtained in this study on the study of the frequency distribution of allelic variants, genotypes, and the association of SNPs Arg16Gly of the ADRB2 gene with bronchial asthma can be used as markers of the genetic characteristics of this pathological condition.

**Conclusion.** A significant increase in the A allele and the homozygous AA genotype of the ADRB2 gene confirms the involvement in the control of bronchial smooth muscles and the pathogenesis of such a disease as bronchial asthma.

**Keywords:**  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene, bronchial asthma, single nucleotide polymorphism

мускулатуры дыхательных путей. Полиморфизмы Arg16Gly (rs1042713) и Gln27Glu (rs1042714) в гене ADRB2, по-видимому, связаны с развитием избыточного веса, гипертонии, метаболического синдрома [1,9] и обострений астмы [8]. Они связаны с изменениями в симпатической нервной системе, их активность может изменять липолиз, метаболическую и сердечно-сосудистую регуляцию [9], а также снижать функцию легких и бронхолитический ответ на терапию 2-агонистами [8].

**Целью исследования** было изучение ассоциации аллелей полиморфизмов Arg16Gly гена ADRB2 с возникновением бронхиальной астмы в узбекской популяции.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основную группу составили 91 пациент с бронхиальной астмой. Группу обследованных составили лица, наблюдаемые на кафедре внутренней медици-

ны Самаркандского государственного медицинского университета. В исследование также включены 95 здоровых людей, сопоставимых с пациентами по возрасту и полу. Контрольная группа не имела признаков или симптомов аллергии. Был изучен полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2. Для получения геномной ДНК использовали двухстадийный метод лизиса клеток крови. Очистка лизатов лейкоцитарной массы основана на методе спиртово-солевой обработки по S. Miller et al. (1988) в модификации, предложенной лабораторией Стэнфордского университета. Генотипирование полиморфного участка Arg16Gly гена ADRB2 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами (ООО «Литех», Москва) и электрофоретическим детектированием продуктов реакции в агарозном геле. Идентификацию продуктов амплификации и их распределение по маркеру длины проводили в ультрафиолетовом свете (310 нм) после электрофореза в течение 15 минут при напряжении 300V и окра-

шивания с бромистым этидием.

Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах изучали с помощью логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного критерия Фишера. Учитывалось соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ Microsoft Excel, SISA9.17® и пакета статистических программ SISA, Arlequin 3.5.2. и ряд формул.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучен характер распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с БА. Как видно из полученных нами результатов (таблица 1), рисковым маркером для развития БА является аллель А (32,42% и 22,64% соответственно; OR = 0,610; 95% CI: 0.385>0.610>0.966;  $\chi^2=4.473$  ( $p=0.035$ )).

Таблица 1

Распределение аллелей полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с БА

| Полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2 | Пациенты с БА<br>n (%) | Контрольная группа<br>n (%) | OR    | $\chi^2$        | 95% CI                |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------|-----------------|-----------------------|
| G                               | 123<br>(67,58%)        | 147<br>(77,36%)             | 0.610 | 4.473 (p=0.035) | 0.385<br>>0.610>0.966 |
| A                               | 59<br>(32,42%)         | 43<br>(22,64%)              |       |                 |                       |

Далее при сравнительном анализе генотипов GG (таблица 2), были выявлены различия между больными с БА и контрольной группой (51,65% и 61,05% соответственно; OR = 0,68; 95% CI: 0.381 >0.681> 1.22;  $\chi^2=1.672$  ( $p=0.195981$ )). При анализе гетерозиготного генотипа GA также были выявлены различия между частотой встречаемости у больных с БА и кон-

трольной группой (31,87% и 32,63% соответственно; OR = 0,965; 95% CI: 0.522 >0.966> 1.786;  $\chi^2=0,012$ ), однако они не достигали истинной значимости. Из полученных нами результатов, рисковым маркером для развития БА является гомозиготный генотип AA (16,48% и 6,32% соответственно; OR = 2,927; 95% CI: 1.082 >2.928> 7.919;  $\chi^2=4,798$  ( $p=0.0285$ )).

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 у пациентов с БА

| Полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2 | Пациенты с БА<br>n (%) | Контрольная группа<br>n (%) | OR       | $\chi^2$           | 95% CI              |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------|--------------------|---------------------|
| GG                              | 47<br>(51,65%)         | 58<br>(61,05%)              | 0,681426 | 1.672 (p=0.195981) | 0.381 >0.681> 1.22  |
| GA                              | 29<br>(31,87%)         | 31<br>(32,63%)              | 0,965661 | 0.012 (p=1)        | 0.522 >0.966> 1.786 |
| AA                              | 15<br>(16,48%)         | 6<br>(6,32%)                | 2,927632 | 4.798 (p=0.0285)   | 1.082 >2.928> 7.919 |

В литературе имеются данные о том, что генетические варианты адrenoцепторов играют роль в патогенезе бронхиальной астмы, но результаты взаимосвязи между полиморфизмами ADRB2 все еще противоречивы. До сих пор никем не изучались ассоциации полиморфизма ADRB2 и бронхиальной астмы в узбекской популяции. В настоящем исследовании обнаружены доказательства того, что полиморфизм Arg16Gly гена ADRB2 влияет на возникновение астмы. Адrenoцепторы играют важную роль в регуляции гладкой мускулатуры бронхов, поэтому воз-

можно, что полиморфизм в этом гене способствует снижению функции легких и изменению бронхолитического ответа на терапию 2-агонистами. Важным для полиморфизма Arg16Gly считается высокая частота встречаемости значимых аллелей GA в гетерозиготном виде. Поскольку применение фармакогенетического тестирования целесообразно при частоте встречаемости полиморфизмов исследуемого гена более чем в 20% случаев.

Полученные данные в настоящем исследовании по изучению распределения частот аллельных вари-

антов, генотипов и ассоциации SNPs Arg16Gly гена ADRB2 с бронхиальной астмой могут быть использованы в качестве маркерных признаков генетической характеристики данного патологического состояния.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, достоверное повышение аллели А и гомозиготного генотипа АА гена ADRB2 подтверждает их вовлеченность в контроль гладкой мускулатуры бронхов и патогенез такого заболевания как бронхиальная астма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Han, M. K., Agusti, A., Calverley, P. M., Celli, B. R., Criner, G., Curtis, J. L., ... & Martinez, F. J. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2010. – 182(5). – P.598-604.
2. Hizawa, N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis // Clinical & Experimental Allergy. – 2016. – 46(5). – P. 678-687.;
3. Hizawa, N. The understanding of asthma pathogenesis in the era of precision medicine // Allergology International. – 2023. – 72(1). – P. 3-10.
4. Kamachi A, Munakata M, Nasuhara Y et al. Enhancement of goblet cell hyperplasia and airway hyperresponsiveness by salbutamol in a rat model of atopic asthma // Thorax –2001. –56:19-24.
5. Lugogo, N. L., & Kraft, M. Epidemiology of asthma // Clinics in chest medicine. –2006. – 27(1), P. 1-15.
6. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists— an urgent need to clear the air// N Engl J Med. – 2005. – 353:2637-9.
7. Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Sylvia JS et al. Familybased association analysis of beta2-adrenergic receptor polymorphisms in the childhood asthma management program // J Allergy Clin Immunol. – 2003. – 112:870-6.
8. Tamaoki J, Tagaya E, Kawatani K, Nakata J, Endo Y, Nagai A. Airway mucosal thickening and bronchial hyperresponsiveness induced by inhaled beta 2-agonist in mice // Chest. – 2004. – 126:205-12.
9. Turdibekov, K. I., Tashkenbaeva, E. N., Ziyadullaev, S. K., & Ibragimov, S. K. Association of Gln27Glu Polymorphism of the  $\beta$ 2-adrenoreceptor Gene with Specific Parameters of the Immunoregulatory Cytokine Cascade and IgE Production in Patients with Bronchial Asthma // Tuberculosis and Lung Diseases. – 2022. – 100(9). – P. 34-39.

УДК: 547972

## ЦЕННОСТЬ И НЕОБХОДИМОСТЬ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ НА ДОКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

Исмаилова А.А., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев А.С., Петрова Т.А,  
Рахимжонов А.А., Шер Л.В., Розумбетов Р.Ж.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

#### XULOSA

*Ushbu maqola o'simliklardan olingan flavonoidlarning klinikadan oldingi tadqiqotlarini o'tkazish uchun qo'llaniladigan immunologic usullar to'plami taqdim etilgan. Maqolada flavonoidlarni tavsiflash uchun qo'llaniladigan zarur tadqiqot usullari jamlangan. Ushbu usullardan foydalanish flavonoidlarning nafaqat immunostimullovchi ta'sirini o'rganish, balki immun tizimining turli qismlariga ta'sir qiluvchi immunosuppressiv xususiyatlarini ham aniqlash imkonini beradi. Ushbu yondashuv klinikadan oldingi bosqichda o'rganilayotgan moddani to'liq tavsiflash imkonini beradi. Flavonoidlarni turli immunitet tanqisligi holatlarida immunomodulyatsion dori sifatida qo'llash imkoniyatini olish uchun klinikadan oldingi sinovlarni o'tkazish zarurligi ko'rsatilgan.*

**Kalit so'zlar:** immun tizimi, flavonoidlar, immunomodulyatorlar, immunokompetent hujayralar, maqsadli terapiya, immunologic usullar.

#### SUMMARY

*The review provides a set of immunological methods used to conduct preclinical studies of flavonoids obtained from plants. The article summarizes the necessary research methods used to characterize flavonoids. The use of these methods makes it possible to study not only the immunostimulating effect, but also to identify the immunosuppressive properties of flavonoids that affect various parts of the immune system. This approach allows us to fully characterize the substance under study at the preclinical stage. The necessity of preclinical trials of flavonoids to obtain the possibility of their usage as immunomodulatory drugs in various immunodeficiency states are shown.*

**Keywords:** immune system, flavonoids, immunomodulators, immunocompetent cells, targeted therapy, immunological methods

В обзоре литературы приводится комплекс иммунологических методов, используемых для проведения доклинических исследований флавоноидов, полученных из растений. В статье обобщены необходимые методы исследования, применяющиеся для характеристики флавоноидов. Применение этих методов дает возможность изучить не только иммуностимулирующее действие, но и выявить иммуносупрессивные свойства флавоноидов влияющих на различные звенья иммунной системы. Такой подход позволяет в полной мере охарактеризовать изучаемое вещество на доклиническом этапе. Показана необходимость проведения доклинических испытаний флавоноидов для получения возможности их использования в качестве иммуномодулирующих препаратов при различных иммунодефицитных состояниях.

В настоящее время отмечается возрастающий интерес к функционированию системы иммунитета, особенно со стороны специалистов в области фармакологии и иммунологии. Большой интерес проявляется к механизмам регуляции функций иммунокомпетентных клеток. Это и логично, так как от состояния иммунной системы зависит течение многих заболеваний: онкологических, аллергических и аутоиммунных, инфекционных и ряда других [6,13,20]. Следовательно, что для развития фармакологии необходимо глубокое понимание, а также фундаментальные знания в раскрытии иммунопатогенетических механизмов. Стремительное развитие биотехнологии и молекулярной биологии привело к необходимости проведения прицельной терапии [4,14,20], и обусловило поиск новых, таргетных лекарственных средств, способных корригировать ключевые звенья патогенеза того или иного заболевания. Известно, что патологические процессы у человека обуславливают две взаимосвязанные тенденции: рост числа хронических инфекционных заболеваний (вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микроорганизмами) и снижение иммунологической резистентности населения [1,5]. В связи с этим, в современной практической медицине для лечения и профилактики инфекционных заболеваний используют методы терапии, основанные на модуляции иммунного ответа [2,16]. Для этой цели назначают такие лекарственные средства, как иммуномодуляторы / иммуностимуляторы. Их применение повышает эффективность этиотропной противoinфекционной терапии, увеличивает длительность ремиссии и снижает частоту обострений, предупреждает развитие инфекционных осложнений, а также нормализует нарушенные звенья иммунной системы [2,3].

Одним из перспективных направлений в иммунофармакологии является разработка менее токсичных и более специфичных иммуномодулирующих лекарственных средств, позволяющих устранить поломки в системе иммунитета. Лекарственные препараты могут считаться идеальными иммунокорректорами, способные подавлять функции активированных лим-

фоцитов или запущенный в них регуляторный или эффекторный механизм [7,8,12,18]. К таким препаратам можно отнести флавоноиды растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Флавоноиды составляют большую группу полифенольных соединений, присутствующих в высших растениях. В настоящее время имеются многочисленные сведения о противовоспалительных, детоксицирующих, противоопухолевых, антикарциногенных и других эффектах этих веществ [12,15,19,20]. В литературе в качестве возможных механизмов различных биологических эффектов флавоноидов рассматривается их способность ингибировать *in vitro* внутриклеточные сигнальные молекулы: ферменты и факторы транскрипции, а как следствие и активацию ключевых молекул сигнальных путей в животных клетках, что может лежать в основе иммуносупрессивного действия некоторых классов флавоноидных соединений [7]. В то же время в доступной современной литературе встречаются сообщения об иммуностимулирующем действии отдельных флавоноидов [17]. Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению иммунобиологических свойств флавоноидов, на сегодняшний день отсутствует единая концепция, объясняющая механизмы их иммунотропных эффектов. Исходя из этого, становится необходимым проведение исследований по определению иммунобиологической активности и изучению влияния действия препаратов на иммунную систему в целом, а также и на отдельные ее звенья. Поэтому разработка новых и обоснование имеющихся методов исследования является весьма актуальной проблемой современности, стоящая перед специалистами в данной области.

Доклиническое изучение влияния потенциальных лекарственных средств на систему иммунитета состоит в том, чтобы в эксперименте на животных доказать или исключить возможность развития иммунотоксического действия, вызванного фармакологическим средством или его метаболитами [9,10,11].

Одной из главных задач иммунотоксикологии является разработка стратегии оценки состояния иммунитета, которая позволит четко прогнозировать последствия влияния экзогенных факторов на иммунную систему человека.

Ниже приводятся необходимые методы исследования, применяющиеся для характеристики препаратов, в частности флавоноидов, использование которых необходимо для проведения доклинических исследований.

В первую очередь это исследование острой токсичности, которое включает изучение модифицирующего влияния традиционно лекарственных средств на иммуногенез, включая иммуносупрессию и гиперстимуляцию иммунитета, способное привести к снижению резистентности организма к инфекции, повышению риска онкологических заболеваний, развитию аутоиммунной патологии и аллергизации организма

При определении иммунотоксичности, в первую очередь главное внимание уделяется стандартизации методов, это валидность метода, включающего селективность специфичность, чувствительность, точность и воспроизводимость. Кроме этого, большое значение имеет выбор животных по генетическим и видовым особенностям. И конечно, важным фактором является верификация исследований.

Определение иммунотоксичности проводится в несколько этапов, приоритет отдается функциональным методам иммунологического исследования, морфологические и гистологические исследования служат дополнением.

Важным моментом является определение максимально возможных для данного исследования, доз не приводящих к летальному эффекту

- рекомендуемая доза для клинического изучения, а также и ЛД50 препарата проводится в широком диапазоне доз, которые отличаются на 3-4 порядка.

Курсовое введение позволяет оценить и непрямое иммунотоксическое действие, связанное с нарушением органов и систем организма, сопряженных с иммунной системой (нервная и эндокринная системы, печень и др.).

Однократное введение фармакологического средства с перерывом в 1 ч от введения антигена позволяет выявить прямое действие на иммунные реакции и на клетки иммунной системы.

Оценку иммунотоксичности фармакологических препаратов проводят также на основании следующих тестов:

- Оценка гуморального иммунного ответа (определение титра антител к эритроцитам барана в сыворотке мыши посредством геммагглютинации);
- Оценка клеточного иммунного ответа (в реакции гиперчувствительности замедленного типа к гаптену или эритроцитам барана);
- Оценка фагоцитарной активности (фагоцитоз латексных ФИТЦ-меченных частиц перитонеальными макрофагами мыши).
- Оценка действия тестируемого препарата на приобретенный иммунный ответ посредством теста пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов, выделенных из селезенки мыши;
- Анализ уровня иммуноглобулинов
- Анализ уровня цитокинов
- Анализ гематологических показателей (число лейкоцитов и лейкоцитарная формула)
- Анализ хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов
- Исследования *in vitro* на клеточных линиях ингибирование/стимуляция провоспалительного каскада, анализ цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 и т.д.)
- Оценка взаимодействия с TLR-рецепторами *in vitro*

Предложенный подход к оценке иммунотоксического действия фармакологических средств заключается в исследовании ряда интегральных иммунологических функций, позволяющих с учетом результатов гематологических и морфологических исследований лимфоидных органов, оценить возможный риск при применении нового фармакологического средства

Кроме этого, необходимо и важно проведение исследований, показывающих влияние флавоноида на основные функции клеток иммунной системы:

- изучение влияния веществ на основные функции клеток адаптивного иммунитета (Т и В-лимфоцитов) *in vitro* экспрессию активационных маркеров, пролиферации, апоптоза, продукцию цитокинов

- иммуномодулирующие эффекты в экспериментальных моделях иммунопатологических процессов Т и В-клеточной направленности у мышей

- индуцированной контактной чувствительности, реакции трансплантат против хозяина и овальбумин-индуцированной респираторной аллергии

- изучение влияния в моделях оценки показателей клеток врожденного иммунитета *in vitro* на экспрессию поверхностных маркеров активации, продукцию активных форм кислорода, а также поглощательную и бактерицидную способность фагоцитов

- изучение эффективности флавоноида в экспериментальных моделях иммунопатологических процессов Т- и В-клеточной направленности

- изучение механизмов действия флавоноида в модели контактной чувствительности, в которой мишенью являются СД-4 лимфоциты, популяция Т-лимфоцитов, у которой при воздействии данного агента изменяется цитокиновый профиль, что свидетельствует об изменении Т-хелперной регуляции иммунного ответа

- изучение фармакологической эффективности флавоноида в экспериментальных моделях оценки показателей клеток врожденного иммунитета, индуцированной миграции фагоцитов в брюшную полость и острой стафилококковой инфекции у мышей

- изучение механизма антипролиферативного эффекта, при котором возможно подавление секреции ИЛ-2, подавляет секрецию ИФН-гамма, повышая уровни ИЛ-6 и ИЛ-17.

Таким образом, изучение иммунобиологических свойств флавоноидов с применением существующих методов, является необходимым и весьма перспективным, позволяющим в полной мере охарактеризовать изучаемое вещество на доклиническом этапе исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова, В. А. Эффективность молекулы азоксимера бромид в практике клинического применения для профилактики и терапии респираторных инфекций / В. А. Булгакова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 82–88
2. Дронов, И. А. Применение лекарственных



- средств на основе эхинацеи для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей / И. А.
3. Дутова В.А., Карпова М.Р. Перспективы исследования иммуностропных препаратов / Вестник Хакасского Государственного университета им.Н.Ф.Катанова. - 2016.-с.117-121
  4. Иммуноотерапия: руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 672 с.
  5. Караулов, А. В. Иммуноотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85. – № 11. – С. 100–108.
  6. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстяков Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2007, 232 с.
  7. Павлова С.И., Албегова Д.З., Козлов И.Г. Флавоноиды как потенциальный источник для создания иммуносупрессивных лекарственных средств, направленных на внутриклеточные сигнальные пути // Лекарственные средства (журнал прикладной фармакологии и персонализированной фармакотерапии). - 2011. - №3(4). - С. 21-31.
  8. Соломко Э.Ш., Степанова Е.В., Абрамов М.Е. и др. Ингибиторы ангиогенеза растительного происхождения: перспективы использования в клинической онкологии. // Российский биотерапевтический журнал. 2010, 9(4), 3-10.
  9. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.У., Москва: «Медицина». - 2005. - С. 637-651.
  10. Хаитов Р.М., Гушин И.С., Пинегин Б.В., Зебров А.И. Методические указания по изучению иммуностропной активности фармакологических веществ. // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.У., Москва: «Медицина». - 2005. - С. 501-515.
  11. Хаитов Р.М., Иванова А.С., Мастернак Т.Б. и др. Методические указания по изучению иммуноотоксического действия фармакологических средств. // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Хабриева Р.У., Москва: «Медицина». - 2005. - С. 70-86.
  12. Conklin C.M., Bechberger J.F., MacFabe D., et al. Genistein and quercetin increase connexin43 and suppress growth of breast cancer cells // Carcinogenesis. - 2007. - Vol. 28. - P. 93-100.
  13. Kim E.Y., Durai M., Mia Y., et al. Modulation of Adjuvant Arthritis by Cellular and Humoral Immunity to Hsp65 // Front Immunol. - 2016. -Vol. 7. - P. 203.
  14. Karras A., Jayne D. New biologics for glomerular disease on the horizon // Nephron Clin Pract. - 2014. - Vol. 128(3-4). - P. 283-91.
  15. Paran D., Naparstek Y. Is B Cell-Targeted Therapy Effective in Systemic Lupus Erythematosus? // Isr Med Assoc J. - 2015. - Vol. 17(2). - P. 98-103.
  16. Chen A.Y, Chen Y.C. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention // Food Chem. - 2013. - Vol. 138(4). - P. 2099-2107.
  17. Kumar S., Pandey A. K. Antioxidant, lipo-protective and antibacterial activities of phytoconstituents present in Solanumxanthocarpum root // International Review of Biophysical Chemistry. - 2012. - Vol. 3(3). - P. 42-47.
  18. Nworu C.S., Esimone C.O., Tenbusch M. et al. Adjuvant properties of AcF1, an immunostimulant fraction of Alchornea cordifolia extract // Immunol. Invest. - 2010. - Vol. 39(2). - P. 132-158.
  19. Pan M. H., Lai C. S., Ho C. T. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids // Food and Function. - 2010. - Vol. 1(1). - P. 15-31.
  20. Pandey A. K., Mishra A. K., Mishra A., et al. Therapeutic potential of C. zeylanicum extracts: an antifungal and antioxidant perspective // International Journal of Biological and Medical Research. - 2010. - Vol. 1. - P. 228-233.
-

## ОХИРГИ ЙИЛЛАРДА ТОШКЕНТ ШАХРИ АҲОЛИСИ ЎРТАСИДА АЛЛЕРГИК КАСАЛЛИКЛАРНИНГ УЧРАШ ЧАСТОТАСИ

Маткеримова Қ.Ж., Исомова С.Ғ., Акрамов Р.Л., Авазова Н.К., Қосимова М.З., Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мирахмедова Г.Т.  
ЎзР Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети  
ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти  
1-сон шаҳар клиник шифохонаси

### РЕЗЮМЕ

*В данной статье изучены анкеты 99915 больных аллергическими заболеваниями 2008-2019 годах среди жителей города Ташкента. Были установлено, что у большинства обратившихся были atopический бронхит, затем следуют пищевая аллергия, бронхиальная астма, острый аллергический дерматит, инсектная аллергия, реже встречались хронический аллергический дерматит, контактный аллергический дерматит и поллиноз.*

*Таким образом, установлено, что все аллергические заболевания с каждым годом увеличиваются среди жителей г.Ташкента.*

**Ключевые слова:** *пищевая аллергия, бронхиальная астма, острый аллергический дерматит, инсектная аллергия, поллиноз.*

XX-асрнинг охири ва XXI асрнинг бошлари дунёнинг барча мамлакатларида катталар ва болалар орасида аллергия касаллигининг тарқалишининг сезиларли даражада ўсиши кузатилади. Ҳозирги кунда Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, аллергия юрак-қон томир ва онкологик касалликлардан кейин дунёда 3-ўринда туради. Сайёрамиз аҳолисининг катта ёшлиларидан ўндан бир қисми бронхиал астмадан ва ҳар тўртинчи бола аллергиядан азият чекади. Экологик жиҳатдан нокулай ҳудудларда эса касалланиш бирмунча юқорилиги кузатиламоқда. Ҳар йили аллергия касалликлари билан касалланганлар сони 35-40 миллион кишига ва ҳар 10 йилда эса икки баравар кўпаймоқда. Охириги 20 йил ичида саноати ривожланган мамлакатларда болалар ва ўсмирлар орасида астма касаллиги билан оғриганлар сони 3-4 баробарга ошди[1,3,4].

Экспертларнинг фикрича 2025 йилга бориб, БА билан оғриган беморлар сонига яна 100-150 миллионга ошиб, 400 миллион кишидан ошиши башорат қилинмоқда [8]. Бугунги кунда дунё бўйлаб БА касаллиги оғриган беморлар сони 300 миллион кишини ташкил қилади [6,7]. Аллергия ринит дунё аҳолининг тахминан 10-25% да учраса, овқот аллергияси эса катта ёшли кишиларнинг 2-6% да учраб, болалар ўртасида ушбу кўрсаткич 10% гача етади. Дори аллергияси билан оғриган беморлар сони 1%-30% гачани ташкил қилган бўлса, инсектга аллергия дунё аҳолиси ўртасида 1-7% ни тери аллергиялари билан оғри-

### SUMMARY

*This article examines the questionnaires of 99915 patients with allergic diseases in 2008-2019 among residents of the city of Tashkent. It was found that most of the applicants had atopic bronchitis, followed by food allergies, bronchial asthma, acute allergic dermatitis, insect allergy, chronic allergic dermatitis, contact allergic dermatitis and pollinosis were less common. Thus, it has been established that all allergic diseases are increasing every year among residents of Tashkent.*

**Keywords:** *food allergy, bronchial asthma, acute allergic dermatitis, insect allergy, pollinosis.*

ган беморлар эса барча аллергия касалликларининг 20% ини ташкил қилади[5]. Болаларда ҳаётининг биринчи йилида 60% да тери аллергияси аниқланиб, шулардан 38% и 3 ойгача, 45% и 6 ойгача атопик дерматит билан оғриган беморларни ташкил қилди[2,9].

Юқоридагидек дори ва овқат аллергияси ҳам кундан кунга кўпайиб бормоқда. Олимларимиз бунинг сабабларини кўпроқ трансген маҳсулотларнинг кўпайиши ҳамда атроф муҳитнинг ифлосланиши билан бошланган бўлишига, дори аллергиясининг кўпайиб кетишига эса синтетик ва ярим синтетик дори воситаларининг ҳаддан зиёд кўп ишлаб чиқарилаётганлиги билан боғлашмоқда. Бунинг натижасида инсон организмнинг сезувчанлигининг ошиб кетишига олиб келмоқда.

### ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Тошкент шаҳри бўйича охириги йилларда аллергия касалликлари тарқалишини частотасини ўрганиш бўлди.

### МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Статистик тадқиқотимизда Тошкент шаҳри бўйича Ибн Сино номидаги 1-сонли шаҳар клиник шифохонасига 2008 –2019 йиллар орасида аллергия касалликлари билан мурожаат қилган беморларнинг анкеталаридан фойдаланилди. Бунда овқат аллергияси, дори аллергияси, ўткир ва сурункали эшакеми, сурункали ва контактли дерматит, поллиноз, бронхиал астма, аллергия бронхит, инсектга аллергия ҳамда атопик бронхит билан мурожаат қилган беморлар

борлиги аниқланди.

### НАТИЖАЛАР ВА МУХОКАМА

Кузатувлар нагжаси шуни кўрсатдики, овқат аллергияси билан 2008 – 2019 йиллар орасида 18058 нафар бемор муружат қилган бўлса, дори аллергияси билан 7223 нафар, ўткир эшакеми билан 5238 нафар, сурункали эшакеми билан 7272 нафар ўткир алергик дерматит билан 8364 нафар, сурункали алергик

дерматит билан 3064 нафар, контактли алергик дерматит билан 2728 нафар, поллиноз билан 818 нафар, бронхиал астма билан 10143 нафар, алергик бронхит билан 5070 нафар, инсектли алергия билан 8270 нафар ва атопик бронхит билан эса 23662 нафар муружаат қилганлиги аниқланди. Ушбу беморларнинг умумий сони 99915 нафарни ташкил қилди (1-жадвал).

1-жадвал

| Назолония бўйича<br>Йиллар бўйича | Овқат аллергияси | Дори аллергияси | Ўткир эшакеми | Сурункали эшакеми | Ўткир алергик дерматит | Сурункали алергик дерматит | Контактли алергик дерматит | Поллиноз | Бронхиал астма | Алергик бронхит | Инсектли алергия | Атопик бронхит |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|---------------|-------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|----------------|-----------------|------------------|----------------|
| 2008                              | 1360             | 268             | 193           | 208               | 155                    | 113                        | 244                        | 22       | 192            | 468             | 583              | 176            |
| 2009                              | 1311             | 283             | 162           | 186               | 160                    | 141                        | 342                        | 22       | 203            | 430             | 840              | 216            |
| 2010                              | 1346             | 319             | 132           | 264               | 180                    | 267                        | 259                        | 51       | 206            | 400             | 729              | 236            |
| 2011                              | 993              | 593             | 132           | 262               | 127                    | 354                        | 179                        | 51       | 208            | 426             | 629              | 251            |
| 2012                              | 1168             | 491             | 244           | 270               | 317                    | 320                        | 139                        | 81       | 281            | 393             | 693              | 232            |
| 2013                              | 1433             | 633             | 632           | 801               | 160                    | 354                        | 202                        | 84       | 927            | 358             | 629              | 1743           |
| 2014                              | 1654             | 684             | 586           | 802               | 243                    | 320                        | 132                        | 86       | 1108           | 228             | 693              | 1753           |
| 2015                              | 1465             | 504             | 474           | 911               | 519                    | 113                        | 164                        | 84       | 1239           | 364             | 583              | 1797           |
| 2016                              | 1831             | 690             | 630           | 955               | 828                    | 141                        | 185                        | 86       | 1278           | 433             | 840              | 3497           |
| 2017                              | 1779             | 826             | 614           | 955               | 1060                   | 267                        | 275                        | 81       | 1244           | 543             | 729              | 4289           |
| 2018                              | 1765             | 987             | 713           | 659               | 1397                   | 354                        | 277                        | 84       | 1428           | 493             | 629              | 5228           |
| 2019                              | 1953             | 945             | 726           | 999               | 3218                   | 320                        | 330                        | 86       | 1829           | 534             | 693              | 4244           |
| Жами                              | 18058            | 7223            | 5238          | 7272              | 8364                   | 3064                       | 2728                       | 818      | 10143          | 5070            | 8270             | 23662          |

Энг кўп атопик бронхит билан муружаат қилган бўлса, кейинги ўринларда овқат аллергияси, бронхиал астма, ўткир алергик дерматит, инсектли алергия, аниқланган бўлса, энг кам сурункали алергик дерматит, контактли алергик дерматит ва поллиноз билан муружаат қилганликлари аниқланди.

Шундай қилиб, юқоридаги санаб ўтилган барча алергик касалликларнинг йилдан-йилга Тошкент шаҳри аҳолиси орасида кўпайиб бораётганлиги аниқланди.

### АДАБИЁТЛАР

- Ирсалиева Ф. Х., Современные аспекты оптимизации специфической иммунотерапии при респираторных аллергиях в Узбекистане. // докторская диссертация // 14.00.36 – Алергология и иммунология (медицинские науки). Ташкент, 2016. 77 с.
- Ларкова И.А. Атопический дерматит у детей раннего возраста: эффективность и безопасность наружной противовоспалительной терапии // Медицинский совет. 2015. - №14., -С. 77-80.
- Лиханов А. В. // Клинико-эпидемиологический мониторинг как основа совершенствования медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями // докторская диссертация 14.00.09 – Педиатрия // Новосибирск, 2006. 318 с.

- Пенкина Н. И. Распространенность, факторы риска и течение атопического дерматита у детей // диссертация доктора медицинских наук по ВАК 14.00.09 – Педиатрия. Москва, 2006. 324 с.
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И.. Алергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
- Accordini S., Calciano L., Johannessen A., Portas L., Benediktsdottir B. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. // Int J Epidemiol. - 2018. - V. 47. - № 4. - P. 1106-1117.
- Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. // The Journal of allergy and clinical immunology. - 2014. - Vol. 133. -P. 621-631.
- Bergmann K.C. Asthma. // Chem Immunol Allergy. - 2014. - № 100. - P. 69-80, Boulet, L.-P. Asthma and obesity. // Clin. Exp. Allergy. - 2013. - Vol. 43, № 1. - P. 8-21.
- Metz M, Wahn U, Gieler U, Stock P, Schmitt J, Blume-Peytavi U. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. Pediatric Allergy and Immunology. -2013. -Vol.24: -P.527-53.

## ОЦЕНКА ИНДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДА ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО НА СПЕКТР ЦИТОКИНОВ И ИНТЕРФЕРОНОВ (IN VITRO)

Убайдуллаев С.А., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимжонов А.А., Адылов Д.Г., Шер Л.В., Акбаров У.С., Розумбетов Р.Ж., Талипова А.А., Каримова Д.С.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

**Ishning maqsadi.** Oshlovchitotim o`simligidan ajratilgan flavonoidlarning interferon alfa va interferon gamma, shuningdek, o`tkir respiratorli virusli infeksiyalari bo`lgan bemorlarda yallig`lanishga qarshi IL-1b, IL-6 sitokinlari spektriga indukto rta`sirini o`rganish (in vitro).

**Materiallar va usullar.** O`rganilgan flavonoid ellagi tanninlar sinfiga mansub oshlovchitotim o`simligi Rhus coriaria (Totum) dan ajratib olingan. Tadqiqotlar O`RVI bilan kasallangan (25 bemor) va 15 sog`lom odamning immune hujayralarida o`tkazildi. Moddaning spontan va qo`zg`atuvchi faolligi immun tizimining hujayralarini 100 mg va 250 mg dozada flavonoid bilan induktsiya qilish orqali baholandi. Sitokinlar va interferonlarning miqdori IFA usulida aniqlandi.

**Natijalar.** O`RVI bilan og`rigan bemorlar guruhida IL-1b ning spontan ishlab chiqarish darajasi (ichki nazorat) nazorat guruhiga nisbatan oshdi. 100 mg/ml dozasi IL-1b ishlab chiqarishga immunosuppressiv ta`sir ko`rsatishi aniqlandi, 250 mg doza esa samaraliroq bo`lib chiqdi, O`RVI bilan og`rigan bemorlarning immunokompetent hujayralari tomonidan IL-1b ishlab chiqarishni 2 barobar pasaytirganligi kuzatildi. IL-6 ishlab chiqarilishiga ham huddi shunday supressiv ta`sir har ikkala dozada kuzatildi. Sog`lom odamlarda flavonoid 100 mg va 250 mg dan foydalanganda IFN-a ishlab chiqarishga supressiv ta`sir ko`rsatishi va IFN-g ishlab chiqarishga ta`sir qilmasligi aniqlandi. 100 mg dozada tekshirilayotgan moddaning interferonlar ishlab chiqarilishini kuchaytiruvchi ta`siri kuzatilmadi. 250 mg flavonoid dozasi O`RVI bilan og`rigan bemorlarda IFN-g ishlab chiqarishni in vitro ko`paytirish tendentsiyasi mavjud.

**Xulosa.** 100 mg va 250 mg dozalarda Oshlovchitotim o`simligidan ajratilgan flavonoid o`tkir respirator virusli infeksiyalari bo`lgan bemorlarda (in vitro) yallig`lanishga qarshi IL-1b va IL-6 sitokinlarini ishlab chiqarishni pasaytiradi. Eng sezilarli ta`sir 250 mg dozadan foydalanganda kuzatiladi. Flavonoidning sog`lom odamlarda IFN-a ishlab chiqarishga supressiv ta`siri 100 mg va 250 mg dozadan foydalanganda aniqlandi. 100 mg dozada tekshirilayotgan moddaning interferonlar ishlab chiqarilishini kuchaytiruvchi ta`sirni ko`rsatmaydi. ARVI bilan og`rigan bemorlarda 250 mg

### SUMMARY

**Objective.** To study the inducing effect of a flavonoid isolated from Sumac tannins on interferon alpha and interferon gamma, as well as on the spectrum of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 in patients with acute respiratory viral infections (in vitro).

**Material and methods.** The studied flavonoid was isolated from the tannic sumac plant Rhus coriaria (Totum), belonging to the class of ellagitannins. The studies were carried out on the immune cells of ARVI patients (25 patients) and 15 healthy individuals. Spontaneous and inducing activity of the substance was evaluated by inducing cells of the immune system with a flavonoid at a dose of 100 mg and 250 mg. The content of cytokines and interferons was determined by ELISA.

**Results.** In the group of people with ARVI, the level of spontaneous production (internal control) of IL-1 $\beta$  was increased compared to the control group. It was found that a dose of 100 mg / ml has an immunosuppressive effect on the production of IL-1 $\beta$ , while a dose of 250 mg turned out to be more effective, which led to the suppression of the production of IL-1 $\beta$  by immunocompetent cells of patients with ARVI by almost 2 times.

Similar results were obtained with the incubation of blood cells with flavonoid and its effect on the production of IL-6 using both dosages. It was found that the flavonoid in healthy individuals has an inhibitory effect on the production of IFN-a when using 100 mg and 250 mg and does not affect the production of IFN- $\gamma$ .

There was no stimulating effect on the interferon system of the test substance at a dose of 100 mg. There was a tendency to increase the production of IFN- $\gamma$  in patients with ARVI at a dose of flavonoid 250 mg in patients with ARVI in vitro.

**Conclusions:** Flavonoid isolated from tannic sumac in doses 100 and 250 mg inhibits the production of IL-1 $\beta$  and IL-6 in patients with acute respiratory viral infections (in vitro). The inhibitory effect of the flavonoid on the production of IFN-a in healthy individuals was revealed. There was a tendency to increase the production of IFN- $\gamma$  in patients with acute respiratory viral infections at a dose of flavonoid 250 mg (in vitro).

**Keywords:** cytokines, interferons, flavonoids, inducing activity, lymphocytes.

*flavonoid dozasida IFN-g ishlab chiqarishni in vitro ko'paytirish hususiyatiga ega.*

**Kalit so'zlar:** sitokinlar, interferonlar, flavonoidlar, induksiya faolligi, limfotsitlar.

В настоящее время огромное значение клиническими иммунологами уделяется диагностике и лечению патологических состояний, вызванных нарушением иммунопатологических механизмов [2,11,15]. Как известно, в основе развития патологических процессов лежит нарушение механизмов функционирования иммунных клеток, которые вырабатывают интерфероны и цитокины [14,16, 17, 20]. Этим объясняется большой интерес к синтезу и секреции цитокиновых молекул, играющих важную роль в результате возможности их использования, мониторингования, а также эффективности лечения [1,3,4,5,7]. Для устранения иммунологических сдвигов в организме широко используются препараты растительного происхождения. Особое место среди них занимают растительные полифенолы, в частности флавоноиды. Эти соединения широко распространены в растительном мире. Хорошо известно, что природные флавоноиды, обладают противовирусной, противовоспалительной и др. активностью [8,12,19,21]. Появление таких препаратов дает возможность применять их при различных иммунопатологических состояниях [6,22,23]. Изучение свойств флавоноидов оказывать влияние на уровень цитокинов и интерферонов позволяет получить информацию об иммуноотропных свойствах изучаемых веществ [9,10, 13, 18].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить индуцирующее влияние флавоноида, выделенного из Сумаха дубильного на интерферон гамма и интерферон альфа, а также на провоспалительные цитокины ИЛ-1β, ИЛ-6 у больных ОРВИ (in vitro).

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемый флавоноид был выделен из растения Сумах дубильный *Rhus coriaria* (Totum), относящийся к классу эллаготанинов. Данный флавоноид был получен сотрудниками института биоорганической химии АН РУз. Экспериментальные исследования были проведены на иммунокомпетентных клетках у 25 пациентов с ОРВИ и 15 практически здоровых лиц. В экспериментах были использованы две

дозы полученного вещества: 100 мг/мл и 250 мг/мл.

#### Определение спонтанной продукции интерферонов и цитокинов

У практически здоровых лиц и больных с ОРВИ собирали венозную кровь (5 мл) в пробирки с антикоагулянтом (гепарином). Затем из пробирки забирали 1 мл и добавляли 4 мл среды 199. Пробирку оставляли при +37С на 24 часа и собирали плазму, в которой определяли содержание спонтанной продукции, вырабатываемой клетками иммунной системы

#### Определение индуцирующей активности вещества флавоноида

Индукцию под влиянием флавоноида определяли следующим образом: в пробирку с кровью, разведенной средой 199, добавляли разные дозы вещества: 100 мг и 250 мг и оставляли при +37С на 24 часа, затем собирали плазму, в которой определяли содержание интерферонов и цитокинов

Для исследования интерферон-индуцирующей активности мононуклеаров под влиянием изучаемого вещества использовали иммуноферментные тест-системы для диагностики интерферон-а (ИФН-α) и интерферон γ (ИФН-γ), а также ИЛ-1 и ИЛ-6 производства «Вектор-Бест», Новосибирск, 2023 г.

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

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящей научной работе представлены экспериментальные данные по изучению влияния флавоноида на спектр провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6, а также ИФН-α и ИФН-γ (in vitro)

Известно, что ИЛ-1β является регулятором процессов воспаления и одним из первых запускает воспалительный процесс. Он синтезируется разными клетками организма и в первую очередь активированными клетками иммунной системы. В таблице 1 представлены результаты продуцирующей способности флавоноида в разных дозах на выработку цитокинов у пациентов с ОРВИ.

Таблица 1

Цитокин-продуцирующая активность флавоноида в различных дозах, M±m (n=25)

| Значения     | Индукция ФГА (контроль) | Внутренний контроль (спонтанная продукция) | Индукция с флавоноидом 100 мг | Индукция с флавоноидом 250 мг |
|--------------|-------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| ИЛ-1β, пг/мл | 15,24±40,31             | 26,11±3,44*                                | 19,4±0,24*                    | 14,4±1,62*                    |
| ИЛ-6, пг/мл  | 75,61±20,36             | 15,7±4,23                                  | 7,71±1,36*                    | 6,3±1,7*                      |

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

Известно, что митоген, в частности ФГА, используемый нами, способен оказывать влияние на активацию клеток крови. Это необходимо для оценки влияния

препарата на исследуемый образец крови. Так, в группе лиц с ОРВИ уровень спонтанной продукции (внутренний контроль) ИЛ-1β был повышен и состав

вил  $26,11 \pm 3,44$  пг/мл по сравнению с группой контроля. Суточная инкубация с флавоноидом в дозе 100 мг, оказала супрессивный эффект и привела к снижению содержания ИЛ-1 $\beta$  в крови пациентов с ОРВИ в 1,4 раза (по сравнению с внутренним контролем) и составила  $19,4 \pm 0,24$  пг/мл. Более выраженный супрессивный эффект флавоноида наблюдался при использовании дозы 250 мг. Это выражалось в снижении в 1,9 раза ИЛ-1 $\beta$  (по сравнению со спонтанной продукцией) после инкубации с флавоноидом. Следовательно, доза 250 мг оказалась более эффективной, что привело к подавлению выработки ИЛ-1 $\beta$  иммунокомпетентными клетками больных с ОРВИ.

Аналогичные результаты были получены и при проведении эксперимента с инкубацией клеток крови с флавоноидом и влиянии его на выработку ИЛ-6, являющимся одним из мощных провоспалительных цитокинов. ИЛ-6-медиатор острой фазы воспаления, характеризующий затяжной воспалительный процесс и не совсем благоприятный исход. Было выявлено одно из главных свойств флавоноида - он не вызывал цитокиновый шторм, характерный при вирус-

ных заболеваниях. Анализ показал, что флавоноид в дозе 100 мг не индуцировал выработку ИЛ-6, тем самым не вызывал активацию иммунных клеток. Под воздействием используемого вещества в дозе 100 мг выработка ИЛ-6 была снижена в 2,2 раза по сравнению со спонтанной продукцией. Практически аналогичный результат был получен и при использовании флавоноида в дозе 250 мг. Следовательно, флавоноид 100 мг и 250 мг не вызывали увеличение продукции ИЛ-6 и наоборот, выработка ИЛ-6 снижалась, что подтверждает отсутствие активации иммунных клеток под его влиянием. Следует также отметить, что данное свойство флавоноида может широко изучаться для применения его при назначении противовирусной терапии при инфекции, особенно на ранних стадиях патологического инфекционного процесса, который сопровождается достаточно сильной продукцией медиаторов воспаления.

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 флавоноида в различных дозах  $M \pm m$  (n=15)**

| Значения              | Индукция вирусным антигеном (контроль) | Внутренний контроль (спонтанная продукция) | Индукция веществом 100 мг | Индукция веществом 250 мг |
|-----------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|
| ИФН- $\alpha$ , пг/мл | $171,49 \pm 6,52$                      | $18,45 \pm 7,77$                           | $9,47 \pm 0,27^*$         | $8,89 \pm 1,88^*$         |
| ИФН- $\gamma$ , пг/мл | $15,73 \pm 1,77$                       | $13,12,81$                                 | $15,44 \pm 1,16$          | $15,33 \pm 1,56$          |

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

В представленном исследовании была использована противогриппозная вакцина Инфлювак, которая и послужила положительным контролем. Спонтанная продукция ИФН- $\alpha$  у практически здоровых лиц составила  $18,45 \pm 7,77$  пг/мл. Дальнейшие исследования показали, что стимуляция клеток крови флавоноидом в дозе 100 мг/мл и 250 мг/мл приводит к достоверному угнетению выработки ИФН- $\alpha$ , что выражается

в низких значениях, по сравнению со спонтанной продукцией. Надо отметить, что исследуемое вещество не оказывало никакого эффекта на продукцию ИФН- $\gamma$ .

Получив такие результаты, было интересно посмотреть, что же происходит с интерферонами, стимулированными флавоноидом у больных с ОРВИ.

Таблица 3

**Интерферон-индуцирующая активность флавоноида в различных дозах (пациенты с ОРВИ),  $M \pm m$  (n=25)**

| Значения              | Индукция вирусным антигеном (контроль) | Внутренний контроль (спонтанная продукция) | Индукция веществом 100 мг | Индукция веществом 250 мг |
|-----------------------|--|--|---------------------------|---------------------------|
| ИФН- $\alpha$ , пг/мл | $178,31 \pm 7,11$                      | $14,56 \pm 3,78$                           | $11,73 \pm 0,27$          | $12,19 \pm 1,82$          |
| ИФН- $\gamma$ , пг/мл | $17,72 \pm 2,70$                       | $15,66 \pm 2,53$                           | $15,63 \pm 1,45$          | $17,65 \pm 1,66$          |

В таблице 3 представлены результаты, показывающие действие вещества на клетки иммунной системы, вырабатывающие интерфероны у больных ОРВИ. Полученные результаты показывают отсутствие стимуляции самого мощного белка, контролируемого его уровнем иммунной системой. Так, у больных с ОРВИ спонтанная продукция находится на незначительном уровне, однако не обнаружено повышение содержания интерферонов в крови пациентов после инкубации с веществом. Это еще раз

свидетельствует о том, что нами не выявлены интерферон-индуцирующие свойства флавоноида в различных дозах на ИФН- $\alpha$ . Практически аналогичные результаты получены при индукции флавоноидом ИФН- $\gamma$  в дозе 100 мг и 250 мг. Однако, надо отметить, что все-таки при дозе 250 мг наблюдается незначительная тенденция к увеличению ИФН- $\gamma$ , что является немаловажным для больных с низким содержанием спонтанной продукции (часто низкий спонтанный уровень ИФН- $\gamma$  наблюдается у лиц с хроническими

вирусными заболеваниями и часто-рецидивирующим течением, например, герпетические инфекции). Таким образом, можно заключить, что флавоноид, выделенный из сумаха дубильного, обладает неоднозначным действием на провоспалительные цитокины и систему интерферонов (in vitro)

#### ВЫВОДЫ:

1. Флавоноид, выделенный из сумаха дубильного, в дозах 100 мг и 250 мг угнетает выработку ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 у больных ОРВИ (in vitro). Наиболее выраженный эффект отмечается при использовании дозы 250 мг

2. Выявлено ингибирующее действие флавоноида на выработку ИФН- $\alpha$  у здоровых лиц в дозе 100 мг и 250 мг

3. Обнаружена тенденция к увеличению продукции ИФН- $\gamma$ . у больных с ОРВИ в дозе флавоноида 250 мг (in vitro).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Механизм противовоспалительного действия //Химия растительного сырья. – 2012. – №4. – С. 32-34
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 633 с.
3. Михайлова И.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Чайникова И.Н., Кузьмичева Н.А., Филиппова Ю.В. Иммунорегуляторные эффекты лекарственных растений, содержащих флавоноиды на модели мононуклеарных клеток периферической крови человека // Российский иммунологический журнал. – 2020. –Т. 23. - № 2. – С. 139-144
4. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения.М.: Изд-во ЭКСМО. – 2012 г. – С.186
5. 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.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 14-17Ж
7. 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.
8. 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.
9. Cheng L., Zheng W., Li M. et al. Citrus Fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and poten-

- tial targeting ACE2 // Virol. J. – 2020. – Vol. 6. – P. 160.
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. González Mosquera DM, Hernández Ortega Y, Fernández PL, González Y, Doens D, Vander Heyden Y, Foubert K, Pieters L. Flavonoids from *Boldoa purpurascens* inhibit proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-6) and the expression of COX-2. // Phytother Res. – 2018 Sep. –32(9):1750-1754.
14. Gour A, Manhas D, Bag S, Gorain B, Nandi U. Flavonoids as potential phytotherapeutics to combat cytokine storm in SARS-CoV-2. // Phytother Res. –2021 Aug. –35(8):4258-4283.
15. Her Y, Lee TK, Sim H, Lee JC, Kim DW, Choi SY, Hong JK, Lee JW, Kim JD, Won MH, Kim SS. Pinus thunbergii bark extract rich in flavonoids promotes hair growth in dorsal skin by regulating inflammatory cytokines and increasing growth factors in mice. // Mol Med Rep. – 2022 Mar. –25(3):100.
16. Jolanta Wiekaj 1, Julia Dunlop, Simon P Mackay, Stephen J Yarwood. Flavanoids induce expression of the suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) gene and suppress IL-6-activated signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation in vascular endothelial cells. // Biochem J. 2013 Sep 1;454(2):283-93.
17. Mahmoud AM, Sayed AM, Ahmed OS, Abdel-Daim MM, Hassanein EHM. The Role of Flavonoids in Inhibiting IL-6 and Inflammatory Arthritis. // Curr Top Med Chem. – 2022. – 22(9):746-768.
18. 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.
19. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. // Molecules. – 2016 May 12. – 21(5):623
20. Nayely Leyva-López, Erick P Gutierrez-Grijalva, Dulce L Ambriz-Perez, J Basilio Heredia Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases // Int J Mol Sci . – 2016 Jun 9. –17(6):921.
21. Pei R, Liu X, Bolling B. Flavonoids and gut health. // Curr Opin Biotechnol. –2020 Feb. – 61:153-159.
22. Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. // Nutrients. –2013 Jun 10;5(6):2128-43.
23. Vrachnis N, Zygouris D, Vrachnis D, Antonakopoulos

УДК: 616.248- 615.252.453

## БРОНХИАЛ АСТМАДА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЛАРГА НИСБАТАН СЕЗУВЧАНЛИККА БОҒЛИҚ ҲОЛДА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ҲОЛАТИ

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Мухторов Ш.М.  
ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** сравнить иммунные показатели гиперчувствительных и гипочувствительных к глюкокортикоидам у больных бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** Для этого были выбраны 20 пациентов с гиперчувствительностью к некоторым глюкокортикоидам и 20 пациентов с гиперчувствительностью и проведено сравнение их иммунологических показателей. Субпопуляции лимфоцитов определяли методом моноклональных антител. Количество иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом.

**Полученные результаты.** Во время обострения у пациентов с низкой чувствительностью наблюдался более слабый ответ иммунной системы, по сравнению с высокочувствительными пациентами.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, чувствительность, бронхиальная астма, антиген, иммунные показатели.

Бронхиал астма (БА) ўтган асрнинг ўрталаридан кўпая бошлаб, бугунги кундаги нафас тизими касалликлари ўртасида юқори ўринлардан бирини эгаллади ва касаллик оқибатида аҳоли ўртасида ногиронлар сонининг кўпайишига сабаб бўлмоқда. Бугунги кунда дунё бўйлаб БА касаллиги оғриган беморлар сони 300 миллион кишини ташкил қилади [1,2,3,5]. Экспертларнинг фикрича 2025 йилга бориб ушбу касаллик билан оғриган беморлар сонига яна 100-150 миллионга ошиб, 400 миллион кишидан ошиши башорат қилинмоқда.

XX асрнинг охирига келиб БА касаллигини даволашда кўпгина ютуқларга эришганимизга қарамадан, касалликнинг ўртача оғир ва оғир даражаларини даволаш ҳамда касалликни юз фоизлик назорат қилишни ҳамиша ҳам иложи бўлмапти. Ҳар учдан бир бемор ойига бир марта кечаси буғилиш хуружи билан уйғониб кетади. 50%ига яқин беморларда жисмоний фаоллиги чегараланган, ҳар учтадан биттаси мактабдан қолиши ёки ишга тез-тез бормай қолиши кузатилаётган бўлса, 40% беморлар

### SUMMARY

**Objective:** to compare the immune parameters of hypersensitive and hyposensitive to glucocorticoids in patients with bronchial asthma.

**Material and methods.** For this purpose, 20 patients with hypersensitivity to some glucocorticosteroids and 20 patients with hypersensitivity were selected and their immunological parameters were compared. Lymphocyte subpopulations were determined by monoclonal antibodies. The amount of immunoglobulins A, M, G in blood serum was determined by enzyme immunoassay.

**The results obtained.** During the exacerbation, patients with low sensitivity had a weaker immune system response compared to highly sensitive patients.

**Keywords:** glucocorticosteroids, sensitivity, bronchial asthma, antigen, immune indicators.

касалликнинг хуружи натижасида тез ёрдамга муурожаат қилади. Бу эса даволаш тактикасининг мукамал эмаслигидан келиб чиқади [4].

### ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

БА касаллигининг III ва IV поғонаси билан оғриган беморларда глюкокортикоидларга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликлар орасидаги иммунитет кўрсаткичларини ўзаро солиштириб ўрганиш бўлди.

### МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотимиз давомида бир вақтда бир неча глюкокортикоид (ГКС)ларга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган (триамциналон, дексаметазон, преднизолон), 20 нафар бемор ва ўта паст сезувчанлик аниқланган (метилпреднизолон, гидрокартизон, небуфлюзон) 20 нафар беморлар танлаб олиниб, иммунологик кўрсаткичлари ўзаро ва назорат гуруҳига нисбатан солиштириб ўрганилди.

Беморларнинг ўртача ёши 32 ёшни ташкил қилди. Ушбу беморларнинг 18 нафарини эркак ва 22 нафарини эса аёл беморлардан иборат бўлди. Тадқиқотимиз



касалликнинг кўзиган даврида даволашдан олдин олиб борилди.

ГКС ларга нисбатан сезувчан рецепторлар инсон организмнинг кўпгина хужайраларида, шу жумладан кўпроқ лимфоцитларда жойлашган бўлади. Юқоридагилардан келиб чиқиб, БА касаллиги билан оғриган беморларда периферик қонидаги лимфоцитларнинг ГКСга нисбатан сезувчанлик даражаси ўрганилди. Беморлардаги ГКСларга сезувчанликликни аниқлаш учун тиббиёт амалиётида кенг қўлланиладиган 7 та ГКС гормонлари: дексаметазон, преднизалон, бетаметазон, небуфлюзон, триамциалон, метилпреднизалон ва гидрокортизон танлаб олинди.

ГКС сезгирликни аниқлаш *in vitro* шароитида олиб борилди. Бунда периферик қонда ГКСга нисбатан сезувчанликни аниқлаш мақсадида бемордан стерил гепарин солинган центрифугали пробиркага 4 мл миқдорда веноз қони олинади ва 10 минут давомида 1500 ҳажм/дақиқада центрифугаланди кейин Боум усули билан 76% ли Фиколда лимфоцитлар ажратиб олинди.

Сўнг Горяев камерасида микроскопда 250 (ок.5, об.50) даражада катталаштирилган ҳолда лимфоцитлар сони саналди. Ҳар бир пробиркага алоҳида 500 мкл лимфоцитлар пипеткаларда ўлчаниб ҳар бир пробиркага солинди ва ҳар бир пробиркага ГКСларнинг биоэквивалентлигини ҳисоблаб, тайёрлангандан ГКС суспензиясидан 100 мклдан алоҳида-алоҳида пробиркаларга қўшиб чиқилди. 1 соат давомида 37°C ҳароратда термостатда инкубация қилиниб, сўнг глутар альдегид билан фиксация қилиниб, кейин трипан кўки билан бўялади. Шундан сўнг Горяев камерасидаги қолган лимфоцитлар микроскоп остида саналди. Лимфоцитларнинг ГКСга нисбатан сезувчанлиги шартли равишда 5 та даражага ажратилди: агар лимфоцитлар сони 25% гача камайган бўлса – ўта паст сезувчанлик, 25-50% гача камайган бўлса – паст сезувчанлик, 50-70% гача камайган бўлса – ўртача сезувчанлик, 70-90% гача камайган бўлса – юқори сезувчанлик, 90% дан ортиқ камайган бўлса – ўта юқори сезувчанлик деб баҳоланди.

#### НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУХОКАМАСИ

Тадқиқотимизда БАнинг III ва IV поғоналари билан оғриган беморлардаги иммунитет кўрсаткичларини ГКСларга бўлган сезувчанлигига даражасига боғлиқ ҳолда ўрганилди.

Дастлаб ГКСларга ўта юқори сезувчанлик кузатирилган беморларнинг иммунитет кўрсаткичларини соғломларникига нисбатан солиштириб ўранилганда, лимфоцитлар нисбий (38,5±0,8) ва мутлоқ миқдорларининг (2541±110) соғломларникига (нисбий-30,1±1,1; мутлоқ-2043±147) нисбатан ишончли (P<0,05) ошиши кузатилди. Ўта юқори ва ўта паст сезувчанликлар орасидаги ишончлиликни кузатганимизда: ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларнинг нисбий (42±0,9) кўрсаткичларининг, назорат гуруҳига (30,1±1,1) ва ўта юқори сезувчанлик куза-

тилган (38,5±0,8) беморларда ишончли (P<0,05) камайиши аниқланган бўлса, мутлоқ миқдорларининг (1810±90) соғломларга нисбатан (2043±147) ишончсиз ва ўта юқори сезувчанлик (2541±110) аниқланган беморларга нисбатан эса ишончли (P<0,001) камайди.

Ўта паст сезувчанлик аниқланган CD3+ лимфоцитларини нисбий миқдорларининг (44,2±1,1) соғломларникига (57,5±1,6) нисбатан ишончли камайиши (P<0,001) кузатилиб, мутлоқ миқдорларида (1132±77) эса соғломларга нисбатан (1189±89) ишончли ўзгаришлар аниқланмади. Ўта паст сезувчанлик аниқланган CD3+ лимфоцитларининг мутлоқ миқдорларида эса соғломларникига нисбатан ишончли камайганлигини, ўта юқори сезувчанликка нисбатан эса фарқ кузатилмади.

Ўта юқори сезувчанлик кузатирилган беморларда Т-лимфоцитларнинг субпопуляцияларидан CD4+ лимфоцитларининг нисбий миқдорларининг (27,0±1,3) соғломлар кўрсаткичларига (36,2±1,0) нисбатан ишончли (P<0,001) камайганлиги, мутлоқ миқдорларида (670±43) эса соғломларникига (752±61) нисбатан ишончли ўзгаришлар аниқланмади.

Ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда CD4+ лимфоцитларининг нисбий ва мутлоқ миқдорларининг (нисбий-22,8±1,1; мутлоқ-386±36) ва соғломларда (нисбий-36,2±1,0; мутлоқ-752±61) ва ўта юқори сезувчанлик (нисбий-27,0±1,3; мутлоқ-670±43) аниқланган беморларга нисбатан ишончли (P<0,001) камайганлиги кузатирилган кузатилди. Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда CD8+ лимфоцитларининг нисбий миқдорларида (25,4±1,1) соғломларникига (22,4±1,2) нисбатан ишончли ўзгаришлар кузатилмаган бўлса, мутлоқ миқдорларида (соғломлар-475±42; беморлар-605±43; P<0,05) эса ишончли ошди.

Ўта паст сезгирлик кузатирилган беморларда эса, CD8+ лимфоцитларининг нисбий миқдорларининг (20±1,1) соғломларникига (22,4±1,2) нисбатан ишончли ўзгаришлар кузатилмаган бўлса, ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморлар кўрсаткичларига (25,4±1,1) нисбатан ишончли камайди.

Ўта паст сезгирлик кузатирилган беморларда CD8+ лимфоцитларининг мутлоқ миқдорларида (20±1,1) соғломларникига (22,4±1,2) нисбатан фарқ кузатилмаган бўлса, ўта юқори сезувчан беморлар кўрсаткичларига (605±43) нисбатан ишончли (P<0,001) камайди.

ИРИ текширилганда ўта юқори сезувчанлик кузатирилган беморларда (1,1±0,1) соғломларга (1,56±0,01) нисбатан ишончли (P<0,001) камайганлиги аниқланди. Ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда (1,2±0,1) эса, соғломларга (1,56±0,01) нисбатан ишончли (P<0,001) ва ўта юқори сезувчанликка нисбатан эса ишончсиз кўрсаткичлар кузатилди (4.1-жадвал).

БАда ГКСларга нисбатан ўта юқори ва ўта паст сезувчанликлар орасидаги иммунитет кўрсаткичларини ўзаро солиштириш (M±n)

| Кўрсаткичлар     | Соғломлар (n=20) | Ўта юқори сезувчанлик (n=20) | Ўта паст сезувчанлик (n=20) |
|------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Лимфоцитлар%     | 30,1±1,1         | 38,5±0,8 <sup>✓✓✓</sup>      | 42±0,9* <sup>✓✓✓</sup>      |
| Лимфоцитлар, мкл | 2043±147         | 2541±110 <sup>✓✓</sup>       | 1810±90 <sup>***</sup>      |
| CD3+,%           | 57,5±1,6         | 49,1±1,0 <sup>✓✓✓</sup>      | 44,2±1,1 <sup>***✓✓✓</sup>  |
| CD3+,мкл.        | 1189±89          | 1132±77                      | 839±68 <sup>***✓✓✓</sup>    |
| CD4+,%           | 36,2±1,0         | 27,0±1,3 <sup>✓✓✓</sup>      | 22,8±1,1 <sup>*✓✓✓</sup>    |
| CD4+,мкл.        | 752±61           | 670±43                       | 386±36 <sup>***✓✓✓</sup>    |
| CD8+,%           | 22,4±1,2         | 25,4±1,1                     | 20±1,1 <sup>***</sup>       |
| CD8+,мкл.        | 475±42           | 605±43 <sup>✓</sup>          | 346±37 <sup>***✓</sup>      |
| CD4+/CD8+        | 1,56±0,01        | 1,1±0,1 <sup>✓✓✓</sup>       | 1,2±0,1 <sup>✓✓✓</sup>      |
| CD16+,%          | 11,9±0,8         | 25,2±1,4 <sup>✓✓✓</sup>      | 25±2,0 <sup>✓✓</sup>        |
| CD16+,мкл.       | 286±27           | 573±23 <sup>✓✓✓</sup>        | 445±25 <sup>***✓✓✓</sup>    |
| CD20+,%          | 22,3±0,6         | 28,1±0,6 <sup>✓✓✓</sup>      | 26,8±2,0 <sup>✓</sup>       |
| CD20+,мкл.       | 449±37           | 677±37 <sup>✓✓✓</sup>        | 451±35 <sup>***</sup>       |
| CD23+,%          | 17,3±0,8         | 26,6±1,2 <sup>✓✓✓</sup>      | 24,1±1,2 <sup>✓✓✓</sup>     |
| CD25+,%          | 20,1±0,7         | 21,0±0,6                     | 19±1,1                      |
| CD45RA+,%        | 25,7±0,4         | 18,6±0,7 <sup>✓✓✓</sup>      | 21,1±1,1 <sup>✓✓✓</sup>     |
| CD95+,%          | 28±1,1           | 23,1±1,5 <sup>✓</sup>        | 20±1,8 <sup>*✓✓✓</sup>      |
| IgA              | 142±8,7          | 175±4,5 <sup>✓✓✓</sup>       | 160±5,6*                    |
| IgM              | 125±1,1          | 133,1±1,4 <sup>✓✓✓</sup>     | 119,7±1,9 <sup>***✓</sup>   |
| IgG              | 1173±5,4         | 1127±3,6                     | 1022±6,2 <sup>***✓✓✓</sup>  |

Эслатма: ✓P<0,05; ✓✓P<0,01; ✓✓✓P<0,001; ўта юқори ва ўта паст сезувчанликни назорат гуруҳига нисбатан.

\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001; ўта паст сезувчанликнинг ўта юқори сезувчанликка нисбатан.

Ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларда CD16+ лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ миқдорларининг (нисбий-25,2±1,4; мутлоқ-573±23) соғломларникига (нисбий-11,9±0,8; мутлоқ-286±27) нисбатан ишончли ошганлиги аниқланди. Ўта паст сезгирлик аниқланган беморларда нисбий ва мутлоқ кўрсаткичларининг (нисбий-25±2,0; мутлоқ-445±25) соғломларникига (нисбий-11,9±0,8; мутлоқ-286±27) нисбатан ишончли (P<0,001) ошганлиги, ўта юқори сезгирликка нисбатан эса нисбий кўрсаткичларининг (25,2±1,4) ишончсиз, мутлоқ кўрсаткичларининг (573±23) ишончли (P<0,001) ошганлиги кузатилди. БА билан оғриган беморлар иммунитетининг гуморал бўғими ҳолатида қуйидагича ўзгаришлар кузатилди: бунда ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларда CD20+ лимфоцитларнинг нисбий (соғломлар-22,3±0,6; беморлар-28,1±0,6) ҳамда мутлоқ (соғломлар - 449±37; беморлар - 677±37) миқдорларининг соғломларникига нисбатан ишончли (P<0,001) ошганлиги аниқланди. Ўта паст сезгирлик аниқланган беморларда CD20+ лимфоцитларнинг нисбий миқдорлари (26,8±2,0) соғломларникига (22,3±0,6) нисбатан ишончли ((P<0,05) ошди ва мутлоқ миқдорларида (соғлом-449±37; бемор-451±35) эса фарқ кузатилмади. IgE учун паст аффинли рецептрларга эга лимфоцитларни кузатганимизда ўта юқори сезгирлик аниқланган беморларда CD23+нинг ўртача миқдорлари (26,6±1,2) соғломлар кўрсаткичларига

(17,3±0,8) нисбатан ишончли (P<0,001) ошганлиги, ўта паст сегирлик кузатилган беморларда (24,1±1,2) ҳам соғломларникига (17,3±0,8) нисбатан ишончли (P<0,001) ошганлиги, ўта юқори сезгирлик аниқланган беморларга (26,6±1,2) нисбатан эса ишончли фарқ кузатилмади. CD25+,% хужайраларини кузатганимизда эса ўта юқори ва ўта паст сезувчанликлар ҳамда соғломлар орасида ишончли ўзгаришлар аниқланмади (соғломлар-20,1±0,7; ўта юқори сезувчанлик-21,0±0,6; ўта паст сезувчанлик-19±1,1).

CD45RA+,% хужайраларини кузатганимизда эса, ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларда (18,6±0,7), соғломлар кўрсаткичларига (25,7±0,4) нисбатан ишончли (P<0,05) ошган бўлса, ўта паст сезувчанлик (21,1±1,1) кузатилган беморларда, соғломларга (25,7±0,4) нисбатан ишончли (P<0,001) ва ўта юқори сезувчанликка (18,6±0,7) нисбатан фарқ кузатилмади. Ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларда (23,1±1,5) CD95+,% хужайраларининг (20±1,8) соғломларга (28±1,1) нисбатан ишончли (P<0,05) камайганлиги, ўта паст сезувчанлик кузатилган беморларда (20±1,8) эса, соғломларга нисбатан ишончли, ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларга нисбатан ишончсиз ўзгаришлар кузатилди.

Ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларнинг қон зардобидаги IgA (175±4,5) ва IgM (133,1±1,4) миқдорларининг соғломлар кўрсаткичларига (IgA-142±8,7; IgM-125±1,1) нисбатан ошган

( $P < 0,001$ ) бўлса, IgG миқдорида эса соғломларникига нисбатан фарқ кузатилмади (соғломлар- $1173 \pm 5,4$ ; беморлар- $1127 \pm 3,6$ ). Ўта паст сезувчанлик кузатилган беморларда IgA миқдорида ( $160 \pm 5,6$ ) соғломларга ( $142 \pm 8,7$ ) нисбатан ишончсиз ўзгаришлар кузатилган бўлса, ўта юқори сезувчанлик кузатилган беморларга ( $175 \pm 4,5$ ) нисбатан ишончли ( $P < 0,05$ ) камайганлиги аниқланган бўлса, IgM миқдорида ( $119,7 \pm 1,9$ ) эса, соғломларга ( $125 \pm 1,1$ ; ( $P < 0,05$ ) ва ўта юқори сезувчанлик ( $133,1 \pm 1,4$ ; ( $P < 0,05$ ) аниқланган беморларга нисбатан ишончли камайганлиги кузатилди. IgG миқдорини кузатганимизда ўта юқори сезувчанлик ( $1127 \pm 3,6$ ) кузатилган беморларда, соғломларга ( $1173 \pm 5,4$ ) нисбатан ишончли ўзгаришлар кузатилмаган бўлса, ўта паст сезгирлик ( $1022 \pm 6,2$ ) кузатилган беморларда соғломларга ( $1173 \pm 5,4$ ) ва ўта юқори сезувчанлик ( $1127 \pm 3,6$ ) кузатилган беморларга нисбатан ишончли ( $P < 0,001$ ) камайди.

БА III ва IV поғонаси билан оғриган беморларда иммунологик кўрсаткичларини ўрганиш учун ишлаб чиқилган математик формуладан фойдаландик. ИФД (иммунитет фаоллик даражаси) (Суяров А.А. 2006 й.).

Умумий иммунитет кўрсаткичлари:

ИФД=

$$\frac{(125 + 119,7 + 160 + 142) \times 100\%}{100} = 103$$

Хужайравий иммунитет кўрсаткичлари:

$$\text{ИФД} = \frac{(119,7 + 175 + 133,1 + 1022) \times 100\%}{100} = 113$$

Гуморал иммунитет кўрсаткичлари:

$$\text{ИФД} = \frac{(161 + 103 + 173 + 124 + 1105) \times 100\%}{5} = 111,8$$

Банинг III ва IV поғоналари билан оғриган беморлардаги умумий ИФД назорат гуруҳига нисбатан бироз ошганлиги (103%) аниқланди. Хужайра ИФД кузатганимизда эса, бирмунча юқорилиги (113%), гуморал иммунг тизимида ҳам баландга кўтарилганлиги (111,8%) аниқланди.

Шундай қилиб, Банинг III ва IV поғоналари касаллиқнинг дастлабки кунлари, даволашдан олдин ўта юқори сезувчанлик даражаси кузатилган беморларда назоратга нисбатан лимфоцитларнинг, CD8+, CD16+, CD20+ларнинг нисбий ва мутлоқ кўрсаткичларининг, CD23+, IgA ва IgMнинг миқдорларининг ошганлиги кузатилди. Ўта юқори ва ўта паст

сезувчанлик даражалари ўзаро солиштириганда эса, лимфоцитларнинг нисбий миқдорларининг ошиши ва аксинча мутлоқ миқдорларининг камайиши, CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ кўрсаткичларининг ва CD16+ лимфоцитларининг мутлоқ кўрсаткичларининг ҳамда IgA, IgM ва IgGнинг камайганлиги аниқланди. Ўта паст сезувчанлик ва соғломлар орасидаги иммунологик кўрсаткичларни кузатганимизда лимфоцитларнинг нисбий миқдорларининг ошиши ва аксинча мутлоқ миқдорларининг камайиши, CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ кўрсаткичларининг камайиши, CD16+ лимфоцитларининг мутлоқ кўрсаткичларининг ва IgA миқдорининг ошиши ҳамда IgM ва IgGнинг камайганлиги аниқланди.

Бу эса ўз навбатида касаллиқнинг авж олиш даврида яллиғланиш жараёнидаги бегона антигенга қарши ўта паст сезувчанлик аниқланган беморларда, ўта юқори сезувчанлик даражаси аниқланган беморларга нисбатан, организмнинг бегона антигенга қарши иммун тизимининг кучсиз жавоб бераётганлигини кўрсатади.

#### АДАБИЁТЛАР

1. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. Пульмонология. – 2018. – Т.28(3). – С.341-358.
2. Джаббаровва М.Б. Распространённость и клинические проявления бронхиальной астмы // Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» 2021. №1 – январь-февраль – №47. – С. 160-171.
3. Accordini S., Calciano L., Johannessen A., Portas L., Benediktsdottir B. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma // Int J Epidemiol. - 2018. - V. 47. - № 4. - P. 1106-1117.
4. Baba S., Kagoya R., Kondo K., Suzukawa M., Ohta K., Yamasoba T. T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients // Allergy Asthma Clin Immunol. - 2015. - №. 11. - P. 33-37.
5. Bonnelykke, K. Leveraging gene-environment interactions and endotypes for asthma gene discovery // The Journal of allergy and clinical immunology. - 2016. - Vol. 137,- № 3. - P. 667-679.

УДК 616.248:575 -036 (575.1)

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (обзор литературы)

<sup>1</sup>Камалов З.С., <sup>2</sup> Дустбабаева Н. Д.

<sup>1</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

<sup>2</sup>Республиканский научно-специализированный аллергологический центр

### XULOSA

*Bronxial astma (BA) insonning eng ko'p uchraydigan surunkali kasalliklaridan biri bo'lib, klinik shakllarning katta geterogenligi va kechishining o'zgaruvchanligi bilan ajralib turadi. Bronxial astmaning geterogenligi bronxial obstruksiyaning turli darajasi bilan ifodalanadi, kasallikning kuchayishi, bronxodilyatatorlarga va uzoq muddat nazorat qilish uchun dori-darmonlarga, xususan, ingalatsion glyukokortikosteroidlarga turlicha javob berishi bilan namoyon bo'ladi. Persistik bronxial astma bilan og'rigan bemorlarning yarmidan ko'pi farmakoterapiyadagi yutuqlarga qaramay, kasallikni nazorat qila olmaydi. Bronxial astmani zamonaviy yondoshuvi kasallikning rivojlanishida javobgar bo'lgan omillarni chuqur tahlil qilish, shuningdek kasallikning klinik va biologik fenotiplarini hisobga olgan holda maqsadli terapiyasini ishlab chiqishni talab qiladi.*

**Kalit so'zlar:** bronxial astma, bronxial astma fenotiplari, bronxial astma endotiplari, ingalatsion glyukokortikosteroidlar.

Бронхиальная астма (БА), относится к наиболее распространённым хроническим болезням дыхательной системы, характеризующаяся большим количеством разнообразных клинических форм и вариабельностью течения [2]. Хотелось бы отметить, что за последние годы наблюдается очевидный прогресс в терапии бронхиальной астмы (БА), но несмотря на это она до сих пор остается одной из главных причин инвалидизации и смертельных исходов [1,2,6]. Поэтому стали выделять фенотипы БА (клинические варианты), что позволило бы прогнозировать, можно ли достичь эффективности от различных видов лечения [4]. В целом, у каждого больного встречается определённый фенотип БА. Выделение фенотипов БА необходимо для того, чтобы идентифицировать группы или подгруппы больных, которые объединены общими биологическими, клиническими признаками заболевания. Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени. Персонализированная медицина не подразумевает создание отдельного лекарства, методики

### SUMMARY

*Bronchial asthma (BA), being one of the most common chronic human diseases, is characterized by a large heterogeneity of clinical forms and variability of the course. The heterogeneity of BA is manifested in varying degrees of severity of bronchial obstruction, different sharpening frequencies, different responses to bronchodilators and long-term control drugs, in particular inhalation glucocorticosteroids. More than half of patients with persistent bronchial asthma do not have disease control, despite progress in pharmacotherapy. Modern management of asthma requires a deep analysis of the factors responsible for the progression of the disease and the development of exacerbations, as well as the development of targeted therapy for asthma, taking into account the clinical and biological phenotypes of the disease.*

**Keywords:** bronchial asthma, phenotypes of bronchial asthma, endotypes of bronchial asthma, inhalation glucocorticosteroids.

диагностики или мер профилактики для отдельного пациента, а предполагает отбор пациентов (выделение фенотипов БА), у которых возникает положительная динамика на данный препарат, метод диагностики или профилактики болезни. Таким образом, можно сказать что выделение фенотипов в медицине – это один из способов оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболевания [2]. Выделение фенотипов БА в зависимости от этиологических факторов, клинических и функциональных признаков, параметров воспаления позволяет учесть лишь какой-то определённый параметр. Это лежит в основе односторонней характеристики заболевания и формирования множества фенотипов (см. табл.1), которые не всегда соотносятся друг с другом.

Помимо этого, согласно мировой литературе существует кластерный анализ при выделении фенотипов БА. Среди взрослых пациентов в Великобритании и США с помощью кластерного анализа были выделены 5 схожих кластеров заболевания (рис. 1, табл. 2) [10,11].

Классификация фенотипов БА [12]

| Фенотипы, определяемые клиническими/физиологическими признаками   | Фенотипы, определяемые триггерами  | Фенотипы, определяемые типом воспаления               |
|---|--|---|
| Тяжесть заболевания<br>Частота обострений<br>Наличие персистенции обструкции дыхательных путей<br>Возраст начала БА<br>Ответ на терапию | АСК и другие НПВП<br>Аллергены<br>Профессиональные аллергены и ирританты<br>Половые гормоны<br>Физические нагрузки | Эозинофильное<br>Нейтрофильное<br>Малогранулоцитарное |
| Обозначения: АСК – ацетилсалициловая кислота, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.                                      |  |   |



Рис. 1. Фенотипы БА, выделенные с помощью кластерного анализа P. Haldar et al. [11].

Согласно этим исследованиям с ранним дебютом в детском возрасте различают три кластера аллергической БА, для двух из которых характерно легкое или среднетяжелое течение и благоприятный исход (кластеры 1 и 2 в табл. 2), а третий характеризуется тяжелым течением (кластер 4 в табл. 2). Похожим является и фенотип БА с ожирением (кластер 3 в табл. 2), который характерен преимущественно для женщин с поздним дебютом БА. Большое количество общих признаков оказалось и в фенотипе тяжелой БА с поздним дебютом и выраженным нарушением функции дыхательной системы (кластер 5 в табл. 2).

В Корее было проведено подобное исследование двух больших когорт пациентов с БА [8]. Согласно полученным данным было выделено 4 кластера БА (табл. 3). Кластер А – пациенты с БА употребляющие сигареты; кластер В – пациенты с самым низким ОФВ1, у многих из которых была выявлена атопия; кластер С – пациенты с ранним дебютом атопической БА; кластер D – больные с наилучшими показателями ОФВ1 и началом заболевания в среднем около 50 лет. Как мы видим кластеры БА, выделенные в Корее, немного отличаются от тех, которые были выделены в английском и американском исследованиях. Выявленные различия вполне обоснованы: в Корее исследование проводилось на азиатской популяции больных БА, при этом учитывались характеристики заболевания, наиболее характерные для данного региона и которые можно определить в реальной клинической практике.

Изучив литературу, мы видим, что за основу кластерного анализа в разных странах были взяты различные показатели заболевания. Например, в исследованиях P. Haldar et al. учитывались такие показатели как тип воспаления в бронхах, наличие атопии, пол, возраст дебюта заболевания, вариабельность ПСВ, контроль БА, ИМТ, а W.C. Moore et al. в анализ включил 34 показателя заболевания [10,11].

Кроме того, те фенотипы, которые были выделены на основании кластерного анализа, с учётом биологических и клинических характеристик, не отражают патофизиологический механизм, который лежит в основе формирования фенотипов БА, так как именно этот механизм поможет разработать и проводить патогенетическую таргетную терапию. Поэтому самой главной задачей в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой формы является выявление патофизиологических механизмов, которые лежат в основе формирования фенотипов (эндотипов) БА [13]. В соглашении PRACTALL (PRACTICAL ALLERGY), созданном европейскими и американскими экспертами были выделены характеристики эндотипов БА [9]. Для определения эндотипов авторы выбрали 7 ключевых параметров такие как эпидемиология заболевания, генетические параметры, биомаркеры, гистопатология, клинические характеристики, функция дыхательной системы и ответ организма на терапию. Согласно требованиям, каждый эндотип БА должен был включать хотя бы 5 из 7 параметров. С учётом этих условий было выделено 6 основных эндотипов

БА: аллергическая БА у взрослых, аспириновая БА, поздняя БА с выраженной персистирующей эозинофилией, БА, ассоциированная с аллергическим брон-

холегочным аспергиллезом (микозом), свистящие хрипы у детей с высоким риском БА, БА лыжников.

Таблица 2

**Кластеры БА, выделенные в исследовательской программе по изучению тяжелой БА (Severe Asthma Research Program) [10]**

| Кластер   | Характеристика   |
|---|--|
| Легкая аллергическая БА   | Раннее начало<br>Атопия<br>Норма ОФВ1 после бронхолитика<br>Менее двух препаратов для базисной терапии                       |
| Легкая/среднетяжелая аллергическая БА с обострениями  | Раннее начало<br>Атопия<br>Норма ОФВ1 после бронхолитика<br>Два и более препарата для базисной терапии                       |
| Среднетяжелая/тяжелая БА с поздним началом  | Позднее начало<br>71% женщины<br>Ожирение<br>Постменопауза<br>Снижение ОФВ1 после бронхолитика<br>Выраженные симптомы        |
| Тяжелая переменная аллергическая БА   | Раннее начало<br>Выраженные симптомы<br>Длительное течение<br>Очень низкие показатели ОФВ1 исходно<br>Обратимость обструкции |
| БА с тяжелой фиксированной обструкцией (ХОБЛ-подобная БА)                                   | Позднее начало<br>Отсутствие атопии<br>Пероральные ГКС<br>Фиксированная обструкция   |
| Обозначения: ГКС – глюкокортикостероиды, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. |  |

Таблица 3

**Фенотипы БА, выделенные с помощью кластерного анализа Kim T.V. et al. [8]**

| Кластер   | Характеристика   |
|---|--|
| А   | Курящие пациенты с БА.   |
| В   | Пациенты, у которых отмечался наиболее низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), у многих из них имелась атопия. |
| С   | Больные с ранней атопической БА  |
| Д   | Больные с наиболее высоким ОФВ1 и средним возрастом дебюта БА 50 лет.  |
| Обозначения: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. |  |

Для выделения эндотипов БА на молекулярном уровне была изучена экспрессия основных генетических маркеров ИЛ-13/ИЛ-4 Т-хелперов 2-го типа (Th2) воспаления [5,16]. При исследовании ИЛ-13 и ИЛ-5 с помощью количественной ПЦР учёные подтвердили гипотезу, о гетерогенности популяции больных БА, так как у определённой группы пациентов отмечался высокий уровень Th2-воспаления в слизистой оболочке бронхов, в то время как у другой группы пациентов низкое проявление Th2-воспаления. На основании этого S. Wenzel были предложены следующие группы фенотипов БА (рис. 2) [14].

Согласно GINA Report (2018), выделяются 5 следующих фенотипов БА [7]:

- аллергическая БА, которая характеризуется дебютом в детском возрасте, имеется отя-

гощённый аллергологический анамнез. При обследовании мокроты данной группы пациентов до лечения часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА обычно хорошо реагируют на лечение и ГКС;

- неаллергическая БА встречается у взрослых и не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической БА могут не отвечать на терапию и ГКС;
- БА с поздним дебютом. У некоторых пациентов, особенно женщин, БА развивается впер-

вые уже во взрослом возрасте. У таких больных другие проявления аллергии чаще отсутствуют; им, как правило, требуются более высокие дозы и ГКС либо они являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии;

- БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей. У некоторых пациентов с длительным анамнезом БА наблюдается

фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;

- БА у больных с ожирением. У пациентов с ожирением и БА часто отмечаются выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением [7].



Рис. 2. Теоретическая группировка развивающихся фенотипов БА на основании различий между Th2-высокой БА и не-Th2-БА [14].

Таким образом, можно сделать выводы о том, что БА это заболевание, для которого характерна гетерогенность и множество фенотипов и эндотипов, некоторые из которых довольно часто встречаются в клинической практике аллерголога. Распределение больных по фенотипам с учетом клинических симптомов, функциональных данных и триггерных факторов, позволяет прогнозировать динамику развития заболевания, проводить персонализированную терапию с оценкой эффективности лечения и профилактику БА [15]. Основная цель распределения пациентов с БА-облегчение выбора наиболее эффективной таргетной терапии, особенно у больных с тяжелой неконтролируемой БА [3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Курбачева О. М. Системная и локальная экспрессия генов цитокинов семейства интерлейкина-1 (интерлейкин-33 и-37) при бронхиальной астме в сочетании с полипозным риносинуситом //М.: Гэотар-Медиа. – 2009. – С. 387-420.
2. Ненашева Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии //Практическая пульмонология. – 2014. – №. 2. – С. 2-11.
3. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. 2015; 25 (1): 5–18. DOI: 10.18093/0869- 0189-2015-25-1-5-18.
4. Чикина С. Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхи-

альной астмы (обзор литературы) //Практическая пульмонология. – 2012. – №. 2. – С. 2-6.

5. Bhakta N., Woodruff P.G. // Immunol. Rev. 2011. V. 241. P. 220.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2014 // www.ginasthma.com.
7. Global Initiative for Asthma. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategyfor-asthma-management-and-prevention/> [Accessed June 26, 2018].
8. Kim T.B. et al. // Eur. Respir. J. 2013. V. 41. P. 1308.
9. Lötvall J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. V. 127. P. 355.
10. Moore W.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. P. 315.
11. Haldar P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. P. 218.
12. Wenzel S. // Lancet. 2006. V. 368. P. 804.
13. Wenzel S. // Clin. Exp. Allergy. 2012. V. 42. P. 650.
14. Wenzel S. // Nat. Med. 2012. V. 18. P. 716.
15. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. Clin. Exp. Allergy. 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
16. Woodruff P.G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 180. P.

## ЯРАЛИ КОЛИТ ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИНИ БАҲОЛАШ

<sup>1</sup>Каримов М. М., <sup>2</sup>Собирова Г. Н., <sup>3</sup>Абдуллаева У. К.

<sup>1</sup>Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази,

<sup>2</sup>Тошкент тиббиёт академияси,

<sup>3</sup>Бухоро давлат тиббиёт институти

### РЕЗЮМЕ

*Эта научная статья основана на уровнях провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с язвенным колитом. Приводятся данные о соотношении этих показателей с тяжестью воспалительного процесса в толстой кишке. Это основано на том факте, что у пациентов с тяжелым течением заболевания высокий уровень всех изученных цитокинов находится на низком уровне при легкой и средней степени тяжести течения.*

**Ключевые слова:** язвенный колит, степени тяжести, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6.

### КИРИШ

Ичак яллиғланиш касалликлари (ИЯК), шу жумладан ярали колит (ЯК) этиологияси аниқланмаган. Касаллик бир нечта омилларнинг биргаликда келиши натижасида ривожланади, жумладан наслий мойиллик, туғма ва орттирилган иммунитет нуқсонлари, ичак микрофлорасининг бузилиши ва атроф-мухит омилларининг таъсири. ЯК билан боғлиқ бўлган 100 га яқин генетик полиморфизмлар тасвирланган. Генетик детерминизм туғма иммунитет реакциясининг ўзгаришига, аутофагияга, микроорганизмларни таниб олиш механизмларининг бузилишига, эпителий тўсиғининг бузилишига ва натижада адаптив иммунитетнинг бузилишига олиб келади. ИЯК ривожланишига мойил бўлган асосий нуқсон дендритик хужайралар томонидан бактериал молекуляр маркерларни (тасвирларни) таниб олишнинг бузилиши бўлиб, бу яллиғланишга қарши сигнализация йўллари-нинг фаоллашувига олиб келади.

Хавф омиллари ўзаро таъсирининг натижаси 2-турдаги лимфоцитлар-Т-хелперларнинг фаоллашиши, яллиғланишга қарши цитокинларнинг, биринчи навбатда, альфа-ўсма некрози омили ва хужайра адгезия молекулаларининг ҳаддан ташқари ифодаланишига олиб келади. Ушбу бузилишлар натижасида йўғон ичак шиллик қаватининг яллиғланишли лимфоплазмоцитик инфильтрацияси ва деструкцияси характерли макроскопик ўзгаришлар билан шакланади ва ЯК клиник кўриниши ривожланади.

ЯК билан фақат йўғон ичак таъсирланади (ретроград илеитдан ташқари), тўғри ичак бу жараёнда иштирок этади, яллиғланиш кўпинча шиллик қават билан чегарланади (ўткир оғир колит бун-

### SUMMARY

*This scientific article is based on the level of inflammatory-calling and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with ulcerative colitis. Information is provided regarding the relationship of these indicators to the severity of the inflammatory process in the colon. It is based on the fact that in patients with a severe course of the disease, high levels of all studied cytokines are low in the course of mild to moderate severity.*

**Keywords:** ulcerative colitis, severity, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6.

дан мустасно) ва тарқоқ характерга эга бўлади.

Ярали колит ошқозон-ичак тракти касалликлари орасида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди ва гастроэнтерологиянинг асосий муаммоси бўлиб қолмоқда. ЯК билан касалланиш тезлигининг ошиши, вақти-вақти билан оғир хуружлар билан кечининг давомийлиги ва торпидлиги, ёш одамларнинг касалланиши ушбу патологияни чуқур ўрганиш муҳимлигини белгилайди [1].

Хорижий маълумотларга кўра, ЯК билан касалланиш 0,6 дан 24,3 гача, тарқалиши эса 100 000 кишига 505 га этади [2]. Ўзбекистонда ЯК тарқалиши тўғрисидаги маълумотлар чекланган [3].

Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар иммуняллиғланиш реакцияларнинг медиатори бўлган цитокинлар, хемокинлар ва ангиогенезнинг ўсиш омиллари ЯК ривожланишида муҳим роль ўйнашини ишончли исботлади. ЯК билан яллиғланишга қарши ва яллиғланишга хос цитокинлар ўртасидаги номуносивлик қон ва тўқималарда яллиғланишга хоснинг концентрациясини оширишга қаратилган [4]. Цитокинлар - хужайралараро ўзаро таъсирларнинг турли жиҳатларини тартибга солувчи оқсил табиатидаги паст молекуляр оғирликдаги моддалар. Яллиғланишга хос цитокинлар – ўсма некрози омили-альфа (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) ва интерлейкин-6 (interleukin-6, IL-6) энг фаол цитокинлар бўлиб, яллиғланиш жараёнида асосий роль ўйнайди. TNF- $\alpha$  IL-6 ишлаб чиқаришни рағбатлантиради, шунинг учун IL-6 нинг функциялари ва биологик таъсири унинг фаоллаштирувчиси билан мос келади. Иккала цитокин ҳам яллиғланиш реакцияларига медиаторлик қилади: эндотоксемия белгилари, иситма,



лейкоцитоз ва ўткир фазали оксилларни индукцияси [5, 11-15].

Яллиғланишга қарши фаолликка эга цитокинлардан бири интерлейкин-4 (interleukin-4, IL-4). ИЛ-4 нинг иммунорегуляцион ва яллиғланишга қарши фаоллиги умумэтироф этилган, аммо унинг ичак яллиғланиш касалликларини ривожланишидаги роли яхши ўрганилмаган. Сўнгги йиллардаги илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бир қатор ичак касалликларининг ривожланиши эндотелиал дисфункция (ЭД) билан боғлиқ. Қон томир эндотелий - бу организмнинг барча томирларини қоплайдиган хужайраларнинг юқори ўзига хос метаболик фаол монокатламидир [6-10].

Шу билан бирга, мутахассислар цитокин профилидаги ўзгаришларнинг табиати ва даражаси, шунингдек ЯК билан оғриган беморларда ангиогенез ва яллиғланиш жараёнларининг ўзаро боғлиқлиги ва уларнинг ичакдаги яллиғланишнинг оғирлиги ва ривожланишига таъсири тўғрисида ҳали бир фикрга эга эмаслар.

Юқоридаги фактлар билан боғлиқ ҳолда, ушбу нозологияда цитокинлар, хемокинлар ва ўсиш омилларини кўшимча ўрганиш патогенез механизмларини аниқлаштириш, терапияга жавоб беришнинг башоратли мезонларини аниқлаш ва уни такомиллаштириш учун зарурдир.

**Тадқиқот мақсади:** ярали колит билан оғриган беморларнинг қон зардобида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар даражасини баҳолаш ва ушбу кўрсаткичларнинг йўғон ичакдаги яллиғланиш жараёнларининг оғирлиги билан боғлиқлигини ўрганиш.

#### ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИ

Фаол яллиғланиш босқичида УС билан касалланган 100 бемор текширилди. Ўртача ёши 34,34±11,47 ёш, 57 эркак ва 43 аёл. Беморлар 2020-2022 йилларда Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (РИТ ва ТРИАТМ) гастроэнтерология бўлими базасида текширилди. ЯК ташҳиси ЯК беморларини ташҳислаш ва даволаш бўйича клиник тавсияномалар асосида ўрнатилди [3]. ЯК кўзишининг оғирлигини аниқлаш учун Левитан М.Х. томонидан қайта ишлан-

ган Truelove, Witts мезонлари; В. Rachmilewits(1989) бўйича клиник ва эндоскопик фаоллик индекслари (КФИ ва ЭФИ) ишлатилган.

ЯК беморларида касаллик оғирлигини баҳолашда қуйидаги тақсимот аниқланди: енгил 27 киши (27%), ўрта оғир 34 киши (34%) ва оғир 39 киши (39%).

Патологик жараённинг локализациясига мувофиқ, проктит 26 беморда (26%), чап томонлама колит – 31 беморда (31%) ва жами зарарланиш – 43 беморда (43%) аниқланди.

Шунингдек, 30 нафар жинси ва ёш жиҳатдан мос соғлом шахслар текширилди.

Веноз қонда TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 концентрацияси «Вектор-Бест» ЗАО (Новосибирск) ва Стар-Факх-2100 планшетли фотометр Star-Fax-2100 (Awareness Technology Inc., АҚШ).

Натижаларни статистик қайта ишлаш Statistica 6.1 дастурий пакетлари ёрдамида ва вариация статистикаси усуллари ва параметрик бўлмаган мезонлардан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Олинган миқдорий хусусиятларни тавсифлаш учун маълумотлар медиан (Me) ва 25 ва 75 фоиз шаклида тақдим этилди. Мустақил гуруҳлар фарқларининг аҳамиятини баҳолаш учун Манн-Уитни мезонлари қўлланилган. Икки тасодифий ўзгарувчи ўртасидаги чизиқли боғлиқликнинг миқдорий баҳоси Спирмен (RS) даражасидаги корреляция коэффициенти ёрдамида аниқланди. Фарқлар  $p < 0,05$  да ишончли деб ҳисобланган.

#### ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

Тадқиқот натижасида ЯК билан оғриган беморларда қон зардобида яллиғланишга қарши TNF- $\alpha$  ва IL-6 цитокинлари концентрациясининг амалий соғлом одамларга нисбатан сезиларли даражада ошиши аниқланди (3,38 (0,85-4,90) ва 2,05 (0,00-5,40) пг/мл; мос равишда  $p=0,02$  и 0,0001) (1-жадвал). IL-4 таркиби 1,90 (1,60-2,50) пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига қараганда 1,4 баравар юқори эди ( $p=0,04$ ). ЯК билан оғриган беморларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ҳаддан ташқари кўпайиши иммунорегуляция ва яллиғланиш жараёнларини назорат қилишнинг бузилишини кўрсатади.

1-жадвал

**ЯК ва амалий соғлом одамларнинг қон зардобида цитокинларнинг концентрацияси, медиана (25; 75 перцентил)**

| Кўрсаткич             | ЯК билан беморлар (n=100) | Назорат гуруҳ (n=30) | P      |
|-----------------------|---------------------------|----------------------|--------|
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 3,38 (0,85-4,90)          | 0,00 (0,00-0,00)     | 0,02   |
| IL-6, пг/мл           | 2,05 (0,00-5,40)          | 0,00 (0,00-0,00)     | 0,0001 |
| IL-4, пг/мл           | 1,90 (1,60-2,50)          | 1,40 (1,00-1,40)     | 0,04   |

Изох:  $p$ -гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги, Манн-Уитни мезонлари.

ЯК оғирлигига қараб цитокин даражасини қиссий таҳлил қилишда касалликнинг оғир шаклларида энг юқори кўрсаткичлар олинган. Енгил ва ўрта о-ир даражадаги ЯК кўзиши билан ушбу кўрсаткичларнинг концентрацияси сезиларли даражада паст бўлди (жадвал. 2). Шундай қилиб, ЯК нинг оғир кечишида

TNF- $\alpha$  даражаси 8,70 (7,10-12,00) пг/мл ни ташкил этди, енгил ва ўртача даражадаги кечишида эса ушбу кўрсаткич даражаси анча паст бўлди (2-жадвал). IL-6 таркиби ўртача ва енгил оғир даражасида (мос равишда 2,05 (1,40-3,25) ва 0,40 (0,00-0,80) оғир кечишида фарқли ўларок (11,00 (7,10-17,00)) макси-

мал эди;  $p < 0,05$ ). Шунингдек, оғир ЯКда IL-4 нинг сезиларли даражада юкори даражалари қайд этилди; (2,65 (2,00-3,00)  $p < 0,05$ ).

2-жадвал

**ЯК оғирлигига кўра қон зардобидаги цитокин даражаси, медиана (25; 75 перцентил)**

| Кўрсаткич             | ЯК оғирлиги кўринишлари |                  |                    | P  |
|-----------------------|-------------------------|------------------|--------------------|--|
|                       | Енгил                   | Ўрта оғир        | Оғир               |  |
| TNF- $\alpha$ , пг/мл | 0,20 (0,00-0,50)        | 2,55 (1,20-5,10) | 8,70 (7,10-12,00)  | p1-2=0,0000<br>p 2-3=0,00003<br>p 1-3=0,0000 |
| IL-6, пг/мл           | 0,40 (0,00-0,80)        | 2,05 (1,40-3,25) | 11,00 (7,10-17,00) | p1-2=0,02<br>p 2-3=0,0003<br>p 1-3=0,00004   |
| IL-4, пг/мл           | 1,20 (1,00-1,40)        | 1,80 (1,60-1,90) | 2,65 (2,00-3,00)   | p1,2,3=0,0000                                |

Изоҳ: p - статистик жиҳатдан аҳамиятли натижалар.

Корреляцион таҳлилда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар концентрациясининг бир-бири билан, шунингдек ичакдаги патологик ўзгаришларнинг оғирлиги билан бевосита боғлиқлиги аниқланди (3-жадвал). Энг юкори корреляцион боғланишлар TNF- $\alpha$  ва IL-6 ( $p=0,6$ ,  $p=0,0000$ ) ҳамда

TNF- $\alpha$  ва ЯК оғирлик даражаси ( $p=0,7$ ;  $p=0,000$ ) ўртасида қайд этилган. Олинган натижалар шуни тасдиқлайдики, бу яллиғланишга қарши цитокинлар энг фаол ва ЯК иммун яллиғланиш жараёнида асосий роль ўйнайди.

3-жадвал

**КФИ, ЭФИ, ЯК оғирлик даражаси, йўғон ичакдаги жараённинг локализацияси билан цитокинлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

| Кўрсаткичлар  | RS                       | P                           |
|---|--------------------------|-----------------------------|
| TNF- $\alpha$ ва IL-6   | 0,6                      | 0,0000                      |
| IL-6 и IL-4   | 0,41                     | 0,0002                      |
| TNF- $\alpha$ ва ЯК1 оғирлик даражаси, КФИ2, ЭФИ3, жараён локализацияси*4 | 0,71; 0,42; 0,313; 0,34  | 0,0001; 0,042; 0,013; 0,044 |
| IL-6 ва ЯК оғирлик даражаси1, КФИ2, ЭФИ3, жараён локализацияси*4          | 0,31; 0,322; 0,453; 0,34 | 0,041; 0,042; 0,013; 0,044  |
| IL-4 ва ЯК оғирлик даражаси1, КФИ2, ЭФИ3, жараён локализацияси*4          | 0,41; 0,312; 0,33; 0,324 | 0,041; 0,042; 0,013; 0,044  |

Изоҳ: RS-Спирмен корреляция коэффициенти; p-боғланишлар корреляциясининг ишончилиги; \* проктит, чап томонлама колит (шу жумладан проктосигмоидит), тотал колит.

Шундай қилиб, зарарланишнинг тарқалиши қанчалик катта бўлса ва ЯК кечиши оғирроқ бўлса, цитокинлар даражаси шунчалик юкори бўлади.

Тадқиқот шуни кўрсатадики, ЯК билан оғриган беморларда яллиғланишга хос цитокинлар: TNF- $\alpha$ , IL-6 ва яллиғланишга қарши IL-4 ишлаб чиқаришни ошиши шаклида иммунитет тизимининг дисфункциялари аниқланган. Бу йўғон ичак деворидаги яллиғланиш жараёнининг сақланиши ва ривожланишига ёрдам беради ва унинг деструкциясига олиб келади. Цитокин профилининг бузилишларини ЯК оғирлик даражаси билан боғлаш яллиғланиш ва ангиогенез жараёнларининг яқин алоқасини тасдиқлайди. Юкоридаги фактлар билан боғлиқ ҳолда, терапияга жавоб бериш ва уни такомиллаштиришнинг башоратли мезонларини аниқлаш учун ЯКда цитокинлар, хемокинларни кўшимча ўрганиш зарур.

**ХУЛОСА**

1. ЯК билан оғриган беморларда қон зардобида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 концентрациясининг сезиларли даражада ошиши аниқланди.

2. Касалликнинг оғир даражадаги кечуви бўлган беморларда текширилган барча цитокинларнинг юкори даражаси аниқланган. Енгил ва ўртача даражадаги ЯК кўзишида ушбу кўрсаткичларнинг концентрацияси сезиларли даражада паст эди.

3. Цитокинларнинг бир-бири билан, шунингдек ЯК оғирлик даражаси, КФИ, ЭФИ ва йўғон ичак деворидаги патологик жараённинг тарқалиши билан муҳим алоқаси аниқланди. Энг юкори корреляцион алоқалар TNF- $\alpha$  ва IL-6 ва TNF- $\alpha$  ва ЯК оғирлик даражаси ўртасида қайд этилган.

4. Олинган натижалар TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 цитокин даражасини аниқлаш ва ярали колит билан оғриган беморларда яллиғланиш-деструктив жараённинг оғирлигини баҳолаш учун доимо мавжуд, шикаст етказмайдиган усуллар сифатида ишлатишга имкон беради.

**АДАБИЁТЛАР**

1. X. Tong, Y. Zheng, Y. Li, Y. Xiong, D. Chen Soluble ligands as drug targets for treatment of inflammatory bowel disease // Pharmacol Ther, 226 (2021), p.

- 107859
2. H. Nakase Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective // *Immunol Med*, 43 (2020), pp. 79-86
  3. E. Martini, S.M. Krug, B. Siegmund, M.F. Neurath, C. Becker Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 4 (2017), pp. 33-46
  4. Ogino, K. Fukaura, Y. Iboshi, Y. Nagamatsu, H. Okuno, K. Nishioka, et al. Role of the IL-23-T-bet/GATA3 Axis for the pathogenesis of ulcerative colitis // *Inflammation*, 44 (2021), pp. 592-603
  4. J.D. Lord, S.A. Long, D.M. Shows, J. Thorpe, K. Schwedhelm, J. Chen, et al. Circulating integrin alpha4/beta7+ lymphocytes targeted by vedolizumab have a pro-inflammatory phenotype // *Clin Immunol*, 193 (2018), pp. 24-32
  5. A. Schulz-Kuhnt, M.F. Neurath, S. Wirtz, I. Atreya Innate lymphoid cells as regulators of epithelial integrity: therapeutic implications for inflammatory bowel diseases // *Front Med (Lausanne)*, 8 (2021), p. 656745
  6. D. Muthas, A. Reznichenko, C.A. Balendran, G. Bottcher, I.G. Clausen, C. Karrman Mardh, et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications // *Scand J Gastroenterol*, 52 (2017), pp. 125-135
  7. T. Okada, T. Kanda, N. Ueda, Y. Ikebuchi, K. Hashiguchi, K. Nakao, et al. IL-8 and LYPD8 expression levels are associated with the inflammatory response in the colon of patients with ulcerative colitis // *Biomed Rep*, 12 (2020), pp. 193-198
  8. L. Chapuy, M. Bsati, M. Rubio, S. Sarkizova, A. Therrien, M. Bouin, et al. IL-12 and mucosal CD14+ monocyte-like cells induce IL-8 in colonic memory CD4+ T cells of patients with ulcerative colitis but not Crohn's disease // *J Crohns Colitis*, 14 (2020), pp. 79-95
  9. W. O'Connor Jr., M. Kamanaka, C.J. Booth, T. Town, S. Nakae, Y. Iwakura, et al. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation // *Nat Immunol*, 10 (2009), pp. 603-609, 10.1038/ni.1736
  10. G. Bamias, C. Martin, M. Mishina, W.G. Ross, J. Rivera-Nieves, M. Marini, et al. Proinflammatory effects of TH2 cytokines in a murine model of chronic small intestinal inflammation // *Gastroenterology*, 128 (2005), pp. 654-666
  11. A. Collett, N.B. Higgs, M. Gironella, L.A. Zeef, A. Hayes, E. Salmo, et al. Early molecular and functional changes in colonic epithelium that precede increased gut permeability during colitis development in *mdr1a(-/-)* mice // *Inflamm Bowel Dis*, 14 (2008), pp. 620-631, ;p
  12. S. Fichtner-Feigl, W. Strober, E.K. Geissler, H.J. Schlitt Cytokines mediating the induction of chronic colitis and colitis-associated fibrosis // *Mucosal Immunol*, 1 (Suppl. 1) (2008), pp. S24-S27
  13. C. Eftychi, R. Schwarzer, K. Vlantis, L. Wachsmuth, M. Basic, P. Wagle, et al. Temporally distinct functions of the cytokines IL-12 and IL-23 drive chronic colon inflammation in response to intestinal barrier impairment // *Immunity*, 51 (367-80) (2019), Article e4
  14. Y. Iboshi, K. Nakamura, K. Fukaura, T. Iwasa, H. Ogino, Y. Sumida, et al. Increased IL-17A/IL-17F expression ratio represents the key mucosal T helper/regulatory cell-related gene signature paralleling disease activity in ulcerative colitis // *J Gastroenterol*, 52 (2017), pp. 315-326
  15. A. Butera, M. Di Paola, F. Vitali, D. De Nitto, F. Covotta, F. Borrini, et al. IL-13 mRNA tissue content identifies two subsets of adult ulcerative colitis patients with different clinical and mucosa-associated microbiota profiles // *J Crohns Colitis*, 14 (2020), pp. 369-380
-

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИБС И СД 2 ТИПА

<sup>2</sup>Мухтарова Ш.Ш., <sup>1</sup>Алимова Д.А., <sup>1</sup>Тригулова Р.Х., <sup>1</sup>Абдуллаева С.Я.,

<sup>3</sup>Икрамов А.А., <sup>1</sup>Шек А.Б.

<sup>1</sup>ГУ Республиканский Специализированный Научно–практический Медицинский Центр Кардиологии МЗ РУз,

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт МЗ РУз,

<sup>3</sup>Институт математики им. В.И. Романовского АН РУз

### XULOSA

**Maqsad:** yurak ishemik kasalligi va 2 toifa diabet bilan og'riqan bemorlarda D vitaminini kontsentratsiyasi, glikirlangan gemoglobin miqdori va yurak etishmovchiligi kursi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganish.

**Materiallar va usullar.** Ushbu tadqiqotda uch oydan kamroq vaqt oldin katta o'choqli miokard infarkti belgilari bo'lmagan 2-toifa diabet bilan og'riqan yurak ishemik kasalligi bo'lgan 130 nafar bemor, diabetning og'ir asoratlari, hayot uchun xavfli yurak aritmiya, o'tkir yurak-qon tomir etishmovchiligi va jigarning og'ir buzilishi bo'lgan bemorlar, va buyraklar faoliyati tekshirildi.

**Natijalar.** Kuzatish davrida doimiy HbA1 darajasi > 8,1 bo'lgan bemorlarda BNP va IVRT (LV izovolumetrik bo'shashish vaqti) yuqori parametrlari bilan qondagi D vitamin darajasi (ham etishmovchilik) o'rtasida yaqin to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi. LVDDning yomonlashi va yurak etishmovchiligi rivojlanishining dalilidir.

**Kalit so'zlar:** yurak ishemik kasalligi, qandli diabet, D vitamini, yurak etishmovchiligi.

Сахарный диабет (СД) представляет собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему с высокой распространенностью и часто приводит к инвалидизации пациентов и к летальным исходам. Ожидается, что в ближайшее десятилетие вклад СД 2 типа в общую смертность возрастет и составит 3,3% [Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. 2007; 28: 88–136., 18]. СД 1 и 2 ассоциируется с повышенным риском как развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и смертности в частности от ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин и женщин с СД соответственно в 3 и 5 раз чаще и выше, чем у пациентов без диабета [2].

Сегодня сердечная недостаточность (СН) призна-

### SUMMARY

**Objective:** to study the relationship between vitamin D levels, glycated hemoglobin levels, and the course of heart failure in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes

**Materials and methods.** In this study, 130 patients with coronary artery disease with type 2 diabetes with no signs of large-focal myocardial infarction less than three months ago, patients with severe complications of diabetes, life-threatening cardiac arrhythmias, acute cardiovascular insufficiency, and severe impaired liver and kidney dysfunction were examined.

**Results.** A close direct correlation was found between the level of vitamin D in the blood (both deficiency and insufficiency) and higher parameters of BNP and IVRT (LV isovolumetric relaxation time), in patients with a persistent HbA1 level > 8.1 during the observation period, which is evidence of worsening LVDD and progression of heart failure

**Keywords:** coronary artery disease, diabetes mellitus, vitamin D, heart failure

на частым осложнением диабета с ее распространенностью до 22% среди лиц с диабетом [2]. Причем, как СД 1, так и СД 2 типа повышают риск развития СН во всем диапазоне уровней глюкозы, но СН может быть более распространена у людей с СД 1 по сравнению с СД 2 типа, даже после поправки на возраст и сопутствующие заболевания. СН также может быть первым проявлением сердечно-сосудистого заболевания у многих людей с диабетом. В исследовании SOLVD диабет был определен как независимый фактор риска смерти от ССЗ [3].

Витамин Д, в дополнение к своей основной функции в кальциево-фосфатном обмене [4-7], обладает различными эффектами влияния на рост, развитие и дифференциацию различных типов клеток, а также протективными, регенеративными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [4, 5]. Более того, витамин Д вовлечен более чем в 20 различных метаболических процессов в организме,

являясь эссенциальным элементом и регулятором основных видов обмена веществ [6].

При сахарном диабете 2 типа (СД2) витамин D может влиять как на секрецию инсулина, так и на чувствительность. Обратная зависимость между СД2 и витамином D постулируется перекрестными и проспективными исследованиями [8, 9].

**Цель:** изучение информативных лабораторных маркеров неблагоприятного течения сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ФВ) у больных ИБС с СД 2 типа.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 130 больных ИБС с СД 2 без признаков крупноочагового инфаркта миокарда менее трехмесячной давности, больных с тяжелыми осложнениями СД, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, острой сердечно-сосудистой недостаточностью и тяжелыми нарушениями функции печени и почек. Средняя продолжительность ИБС

обследованных больных составила  $9,69 \pm 0,49$  лет, средняя продолжительность СД-2 среди выявленных больных составила  $7,3 \pm 3,89$  лет. О наличии сопутствующей патологии судили на основании анализа медицинских карт и результатов стационарного обследования больных. Была использована комбинированная конечная точка, включившая в себя смерть, коронарное шунтирование (КШ), острый инфаркт миокарда (ОИМ), госпитализации, связанные с нарастанием коронарной недостаточности.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проанализированы данные пациентов, полученные в результате «выраживания» HbA1c с дальнейшим распределением их в зависимости от достигнутого уровня. В связи с этим распределение больных в подгруппы при 1 визите было: А n-27; В n-25; С n-78, а через 2 года наблюдения стало следующим: А n-41; В n-34; С n-55 (таблица 1).

Таблица 1

Распределение пациентов на этапе наблюдения по уровню HbA1c

| 2 визит           | 1 визит       |                   |                | Итого<br>2 визит |
|-------------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|
|                   | HbA1c<6,9 (A) | 7,0<HbA1c<8,0 (B) | HbA1c> 8,1 (C) |                  |
| HbA1c<6,9         | 23            | 10                | 8              | 41 (A)           |
| 7,0<HbA1c<8,0     | 3             | 11                | 20             | 34 (B)           |
| HbA1c> 8,1        | 1             | 4                 | 50             | 50 (C) +5 (C')   |
| Итого 1 визит: 27 | 25            | 78                | 130            |                  |

Помимо этого, по итогам двухгодичного наблюдения, сформирована подгруппа «неблагоприятного течения болезни» (НТБ), включившая 14 (10,77%), в противовес подгруппе «благоприятного течения болезни» (БТБ), в которую вошли остальные исследуемые (n=116 (89,23%).

На рис. 1 представлены результаты траекторий гликированного гемоглобина у пациентов с нежелательными событиями. Как видно из таблицы, все события развивались у пациентов с уровнем HbA1c>8, независимо от пересмотра на 1 визит: 2-6-14 (p=0.802) и на 2 визит: 3-5-14 (p=0.553).

Для выявления информативных лабораторных маркеров неблагоприятного течения ИБС в группах с НТБ и БТБ проведен сравнительный анализ частоты их встречаемости. Ряд параметров продемонстриро-

вал наиболее высокую частоту встречаемости в группе больных с неблагоприятным исходом и наименьшую – в группе больных с благоприятным исходом (таблица 2).

Подтверждая вышеописанные результаты траекторий гликированного гемоглобина у пациентов с нежелательными событиями, отчетливым признаком неблагоприятного течения ИБС оказался показатель гликированного гемоглобина с величиной более 8,5%, который встречался почти в 4,8 раза чаще у больных с НТБ болезни (12,50% к 2,63%,  $\chi^2=38,0$ ; P=0,000). Как видно из таблицы 3, в группе БТБ наблюдается достоверное снижение уровня HbA1c с  $8,79 \pm 2,31\%$  до  $7,93 \pm 1,87\%$ , (P=0,006) против НТБ  $9,65 \pm 3,11$  до  $8,57 \pm 2,12\%$  (P=0,336). ОШ составило 4,75.

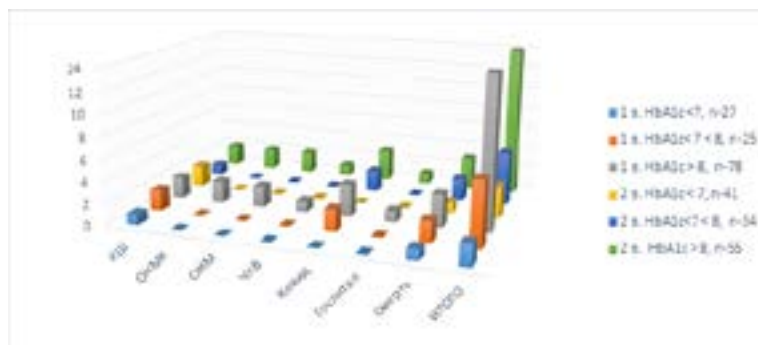


Рис. 1 Количество нежелательных событий в зависимости времени наблюдения и траекторий гликированного гемоглобина.

Показатели частоты встречаемости которые демонстрирует статистически достоверную разницу между группами больных с БТ и НБТ

| Показатели             | Визит | Благоприятные исходы<br>n = 116 | P1    | Неблагоприятные исходы<br>n = 14 |
|------------------------|-------|---------------------------------|-------|----------------------------------|
| HbA1c(%)               | 1     | 8,79±2,31                       | 0,494 | 9,65±3,11                        |
|                        | P2    | 0,006                           |       | 0,336                            |
|                        | 2     | 7,93±1,87                       | 0,249 | 8,57±2,12                        |
| Общий холестерин мг/дл | 1     | 182,25±51,72                    | 0,385 | 186,62±89,36                     |
|                        | P2    | 0,021                           |       | 0,792                            |
|                        | 2     | 168,20±50,45                    | 0,573 | 172,25±76,32                     |
| Витамин Д нг/мл        | 1     | 18,27±12,07                     | 0,021 | 24,72±13,11                      |
|                        | P2    | 0,000001                        |       | 0,191                            |
|                        | 2     | 25,59±14,41                     | 0,245 | 27,88±10,18                      |
| МНУП (пг/мл)           | 1     | 1848,12±1112,48                 | 0,05  | 2287,60±829,62                   |
|                        | P2    | 0,027                           |       | 0,455                            |
|                        | 2     | 1507,74±889,79                  | 0,04  | 1670,44±829,00                   |

Также наблюдается очень яркая динамика снижения уровня общего холестерина в группе благоприятного течения: с 182,25±51,72 мг/дл до 168,20±50,45 мг/дл, с P=0,021. При этом, в подгруппе с неблагоприятным развитием болезни, отмечается лишь тенденция к снижению уровня общего холестерина, без достижения целевых значений: с 186,62±89,36 мг/дл до 172,25±76,32 мг/дл, P=0,792. Выявлены четкие различия в исходных параметрах содержания витамина Д у больных с БТБ и НТБ 18,27 [9,00-25,00] и 24,72 [18,00-24,45] (t=5,331; p=0,021) соответственно. При этом, несмотря на исходно неблагоприятные условия, наблюдается значительный рост этого показателя, в группе благоприятного течения: с 18,27±12,07 нг/мл до 25,59±14,41 нг/мл, (t=19,516; P=0,000001). В группе неблагоприятного течения, такой бурной динамики не регистрировалось 24,72 [18,00-24,45] до 27,88 [20,00-35,75] (t=1,712; P=0,1910).

Группы БТБ и НБТ различаются по исходным параметрам мозгового натрийуретического пептида (МНУП): 1848,12 [980,00-2589,00] пг/мл и 2287,60 [1789,00-3016,00] пг/мл, t=3,611; P=0,057) соответственно. При анализе результатов 2 визита в зависимости от течения болезни, наблюдается практически одинаковое снижение показателя МНУП до 1507,74 [875,00-2240,00] пг/мл в БТБ (t=4,919; p=0,027) и 1670,44 [895,75-1946,00] пг/мл, t=4,229; P=0,04).

Согласно результатам эхокардиографических исследований (таблица 3), средние величины основных параметров не претерпевали существенных изменений (для всех этапов наблюдения различия по сравнению с исходным состоянием были статистически недостоверными). ФВЛЖ и ИЛП также не продемонстрировала статистически достоверных изменений во всех группах на всех этапах наблюдения: P по отношению к исходному состоянию на всех этапах наблюдения составил не менее 0,09.

Во всех четырех подгруппах, анализируемых по переходам HbA1, отмечается отрицательная дина-

мика показателя скорости движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы (e' average), отмечена в частности в группах больных, у которых уровни HbA1c не изменяются и сохраняются <8 (n=47) и >8,1 (n=50) – показатели e' average были ниже 7,42 [7,38-8,20] и 7,65 [7,20-8,54], нежели в подгруппах, в которых HbA1c изменялся – группы C-(A+B) (p=0,05). При этом статистически достоверные межгрупповые различия в средних величинах этого показателя отмечены на 2-м визите (P=0,03) в подгруппе, в которой HbA1c оставался <8 (n=47). В группах HbA1c>8,1 (n=5) и HbA1c>8,1 и стал <8 (n=28) полученные значения не продемонстрировали статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения, хотя имели аналогичную нежелательную динамику. (таблица 3).

Отношение E/e' во всех группах демонстрировало тенденцию к увеличению на протяжении всего периода наблюдения, что косвенно свидетельствует об прогрессировании диастолической дисфункции.

Анализ градаций диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) показывает, что во всех группах по HbA1 с нормальным типом регистрировалось незначимое, но положительное увеличение числа больных, кроме группы, у кого HbA1c стал >8,1 (n=5).

С целью выявления возможных взаимосвязей между показателями ЭхоКГ и биохимическими параметрами через 2 года наблюдения проводился корреляционный анализ (табл. 4). Важно отметить, среди что больных, которые не «виражировали», а остались в подгруппах с HbA1c<8 и HbA1c>8,1, была выявлена существенная положительная связь метаболического индекса (ТГ/ЛПВП) с тощачковой (r=0,342, p=0,015) и постпрандиальной гликемией (r=0,367, p<0,009) соответственно, что может быть ценным маркером для прогнозирования течения дислипидемии у пациентов с ИБС с СД 2. Выявлена высокая положительная коррелятивная связь между САД с уровнем ТТГ.

Таблица 3

**Параметры ЭхоКГ и ДДЛЖ у больных с ИБС с СД-2 в зависимости от целевых и стабильных уровней HbA1c на этапах наблюдения. (M±σ)**

| Показатели                 | Визит | У кого стал HbA1c>8,1 n-5 (C') | У кого HbA1c> 8,1 и стал <8, n-28 C-(A+B) | У кого HbA1c<8 и остался n-47 (A+B) | У кого остался HbA1c> 8,1 n-50 (C) |
|----------------------------|-------|--------------------------------|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| ФВ, %                      | 1     | 60,76±2,36<br>[59,00-63,0]     | 59,07±7,11<br>[59,67-63,08]               | 58,60±7,84<br>[50,65-64,5]          | 59,03±6,81<br>[53,82-64,75]        |
|                            | 2     | 62,98±3,04<br>[61,00-62,0]     | 57,89±6,88<br>[52,50-64,00]               | 56,65±9,15<br>[49,40-63,5]          | 58,09±7,24<br>[50,47-63,00]        |
| иЛП≥34 мл/м <sup>2</sup> ; | 1     | 21,55±3,70                     | 27,57±7,45                                | 24,51±5,55                          | 24,80±4,90                         |
|                            | 2     | 24,12±5,04                     | 26,34±6,97                                | 24,38±5,37                          | 24,76±5,07                         |
| Е м/с                      | 1     | 72,20±15,82                    | 61,32±13,42                               | 67,43±20,40                         | 62,86±12,98                        |
|                            | 2     | 74,00±10,33                    | 63,21±19,48                               | 69,21±24,39                         | 64,41±16,69                        |
| IVRT                       | 1     | 108,80±12,0                    | 109,86±18,48                              | 110,21±16,0                         | 108,16±22,44                       |
|                            | 2     | 105,80±12,0                    | 108,54±16,28                              | 109,00±22,7                         | 110,24±21,55                       |
| e' average<8,5 см/с        | 1     | 8,37±1,12<br>[7,65-8,60]       | 8,05±1,08<br>[7,42-8,41]                  | 7,86±1,00*<br>[7,38-8,20]           | 7,84±1,09*<br>[7,20-8,54]          |
|                            | 2     | 8,55±1,05<br>[7,75-8,95]       | 8,14±1,11<br>[7,44-8,52]                  | 8,06±0,76^<br>[7,60-8,38]           | 7,99±0,86*<br>[7,40-8,40]          |
| Е/е' >14,0                 | 1     | 8,56±1,31                      | 7,72±1,91                                 | 8,65±2,44                           | 8,08±1,83                          |
|                            | 2     | 8,69±1,12                      | 7,85±2,52                                 | 8,65±3,05                           | 8,15±2,11                          |
| Нормал тип                 | 1     | 60,0% (3)                      | 28,57% (8)                                | 34,04% (16)                         | 32,00% (16)                        |
|                            | 2     | 40,0% (2)                      | 32,14% (9)                                | 40,43% (19)                         | 44,00% (22)                        |
| ДДЛЖ 1,2                   | 1     | 40,0% (2)                      | 67,86% (20)                               | 57,45% (30)                         | 62,0% (33)                         |
|                            | 2     | 60,0% (3)                      | 64,29% (18)                               | 53,19% (27)                         | 56,0% (28)                         |

Примечание: ^ - P<0.05 статистическая значимость по отношению к исходным показателям; ^^ - P<0.01 статистическая значимость по отношению к исходным показателям; ^^ - P<0.001 статистическая значимость по отношению к исходным показателям.

\* - P<0.05 статистическая межгрупповая значимость; \*\* - P<0.01 статистическая межгрупповая значимость; \*\*\* - P<0.001 статистическая межгрупповая значимость;

<sup>12</sup> - статистика между группами А и Б; <sup>13</sup> - статистика между группами А и С; <sup>23</sup> - статистика между группами Б и С.

Таблица 4

**Результаты корреляционного анализа в группах наблюдения**

| У кого остался HbA1c> 8,1 n-50 (C)                        |        |       |
|---|--------|-------|
| Показатели  | r      | p     |
| САД /HbA1c  | 0,327  | 0,021 |
| САД/ТГГ[1] визит 2  | 0,503  | 0,007 |
| HbA1c/e' lat  | -0,311 | 0,028 |
| HbA1c/e' average  | -0,269 | 0,056 |
| Постпрандиальная гликемия/Метаболический индекс (ТГ/ЛПВП) | 0,367  | 0,009 |
| СКФ/vs Витамин Д  | 0,429  | 0,002 |
| Витамин Д/МНУП  | 0,336  | 0,017 |
| Витамин Д/IVRT  | 0,302  | 0,033 |
| МНУП/e' septal  | -0,352 | 0,012 |

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Двухлетняя оценка динамики HbA1c показала, что у пациентов, включенных в анализ, регистрируются варианты чередования его целевых значений. В 75% случаев наблюдается стабильное поддержание уровня HbA1c с различным его целевым значением, в частности в 38,4% случаев >8,1% и 36,15% <8%.

Число пациентов, перенесших COVID, выше в группе с HbA1c<8 и 2,2 раза чаще при «переходах» пациентов. Частота возникновения пароксизмов ФП и ОНМК (ТИА) возрастает при снижении HbA1c в

процессе наблюдения, но при ФП зависит от переходов HbA1c, тогда как при ОНМК такой зависимости не наблюдается. В нашем наблюдении частота встречаемости ОИМ, ЧКВ, КШ не имела прямой связи с уровнем HbA1c и его переходами.

Самым ранним доклиническим проявлением диабетической кардиомиопатии считается диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), которая при прогрессировании может приводить к появлению клинических симптомов хронической сердечной недостаточности. По некоторым данным, распростра-

ненность ДДЛЖ среди больных сахарным диабетом (СД) 2 типа без клинических признаков заболевания сердца достигает 75% [10].

Выявлена тесная прямая корреляционная связь уровня витамина Д в крови (как дефицита, так и недостаточности) с более высокими параметрами МНУП и IVRT (временем изоволюметрического расслабления ЛЖ) у пациентов с сохраняющимся уровнем  $HbA1c > 8,1$  за период наблюдения, что является свидетельством ухудшения ДДЛЖ и прогрессирования сердечной недостаточности. При этом стоит помнить о кардиоренальном синдроме, описывающем негативное влияние снижающейся функции почек на сердце и кровообращение [11-13.] Витамин Д, в частности его активированная форма  $1,25(OH)2D3$ , будучи вовлеченным в различные патофизиологические каскады, включая воспаление, фиброз и репаративные механизмы, обеспечивающие функциональную и структурную сохранность почки и миокарда, может позволить редуцировать прогрессирование кардиоренального синдрома [14-17]. Подтверждением влияния почечной функции на ухудшение ДДЛЖ может быть наличие прямой корреляционной связи витамина Д с рСКФ ( $r=0,429$ ;  $p=0,002$ ). Выявлено, что в группе пациентов с  $HbA1c > 8,1$  наблюдается снижение уровня мочевой кислоты  $\Delta 3,12$  мг/дл ( $p=0,02$ ), КФК  $\Delta 30,0$  ед/л ( $p=0,0135$ ).

Выявлена отрицательная динамика показателя  $e'$  average в группах  $HbA1c < 8$  (n=47) и  $HbA1c > 8,1$  (n=50) через 2 года наблюдения с достоверными различиями между точками определения, в отличие от подгрупп, в которых наблюдались переходы по  $HbA1c$ . Отношение  $E/e'$  во всех группах демонстрировало тенденцию к увеличению на протяжении всего периода наблюдения, что косвенно свидетельствует об прогрессировании диастолической дисфункции.

#### ВЫВОДЫ:

1. Отчётливым признаком неблагоприятного течения ИБС является значение гликированного гемоглобина более 8,5%,

2. Выявлена тесная прямая корреляционная связь уровня витамина Д в крови (как дефицита, так и недостаточности) с более высокими параметрами МНУП и IVRT у пациентов с сохраняющимся уровнем  $HbA1c > 8,1$  за период наблюдения.

3. Отмечается прямая корреляционная связь витамина Д с рСКФ, что подтверждает влияние почечной функции на ухудшение ДДЛЖ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. // РМЖ. – 2014. – 13:954.
2. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – № 9. – P. 1614-1619
3. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Свиридова М.А.

/ Состояние диастолической функции левого желудочка и эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. – 20/2014. – С. 8-12

4. Li M, Batuman V. Vitamin D: a new hope for chronic kidney disease? *Kidney Int.* – 2009. – 76: 1219-21.,
5. Marcen R, Ponte B, Rodriguez-Mendiola N, et al. Vitamin D deficiency in kidney transplant recipients: risk factors and effects of vitamin D3 supplements. // *Transplant Proceed.* – 2009. – 41: 2388- 90.
6. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – 88: 491S-9.,
7. Wu-Wong JR. Vitamin D receptor: a highly versatile nuclear receptor. *Kidney Int.* – 2007. – 72: 237-9
8. Harinarayan, C.V. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones.* –2014. –13. – P. 163–181. <https://doi.org/10.1007/BF03401332>.
9. Tatiana Takiishi, Conny Gysemans, Roger Bouillon, Chantal Mathieu, Vitamin D and Diabetes // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* –Volume 39. – Issue 2, 2010. – P. 419-446. ISSN 0889-8529, <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.013>
10. Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., Pe'rez J.E. Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Mellitus. // *Am J Cardiol.* – 2004. – 93: – P. 870-875
11. Reinglas J, Haddad H, Davies RA, Mielinczuk L. Cardiorenal syndrome and heart failure. *Current opinion in cardiology.* – 2010. – 25: 141-7. 5.
12. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome // *JACC* – 2008. – 52(19): 1527-39.
13. Rienstra H, Boersema M, Onuta G, et al. Donor and recipient origin of mesenchymal and endothelial cells in chronic renal allograft remodelling // *Am J Transplant.* – 2009. – 9: 463-72
14. Харламов А.Н., Перриш А.Н., Габинский Я.Л., Ронне Х. Иванова Е.Ю. / Репаративные эффекты парикальцитола и кальцитриола в лечении кардиоренального синдрома и хронической нефропатии аллографта // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2011; 10(7). – С. 58-69.
15. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system // *Clin J Am Soc Nephrol.* –2009. – 4(9): 1515- 22.
16. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention // *Transplantation.* – 2006. – 5: 603-11,
17. Tishkoff DX, Nibelink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility // *Endocrinology.* – 2008. – 149(2): 558-64].



УДК: 616.72-002.775-076.05-002

## КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Суяров А.А., Киреев В.В., Хатамов Х.М., Абдурахимов И.И.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### ХУЛОСА

**Тадқиқотнинг мақсади** - турли хил ревматик касалликларга чалинган беморларда синовиал суюқликни (СС) ҳар томонлама ўрганиши бўлди.

**Материаллар ва усуллар:** ревматик касалликлар билан оғриган 22 нафар беморларда СС ўрганилиб, улардан 18 нафари ревматоидли артрит, 2 нафари остеоартроз(остеоартрит) ва яна бир беморда тизимли склеродермиябилан подаграси бор беморлардан иборат бўлди. Беморларнинг ўртача ёши 54 ёшни, касалликнинг ўртача давомийлиги эса 6,7 йилни ташкил қилди. ССдаги ҳужайра таркибида, ревматоид омил (РО), С-реактив оқсил (СРО), фибриноген, умумий оқсил, сийдик кислотасининг миқдори, суртмадаги бактериоскопия ҳамда сил касаллигининг микобактерияси ўрганилди.

**Натижалар ва муҳокамалар:** 21 та тадқиқотда ССда ривалта синамаси ижобий, бир ҳолатда салбий, 4 ҳолатда ревматоид омил салбий, қолган ҳолатларда эса ижобий натижалар олинди. Ревматик касалликлар билан оғриган беморларнинг ССда С-реактив оқсил даражаси 18,91 марта, лейкоцитлар 7,24 марта, эритроцитлар 3,3 марта, сегмент ядроли лейкоцитлар 7,95 марта ошганлиги ва аксинча, сийдик кислотаси даражасининг 1,45 мартагача, моноцитлар 2,15 ва лимфоцитлар миқдори эса 2,04 мартагача пасайиши кузатилади.

**Хулоса:** ревматик касалликлари билан оғриган беморларнинг ССда клиник ва биокимёвий кўрсаткичларда сезиларли номуаносиблиги кузатилиб, ушбу кўрсаткичлар устида тадқиқотларни янада давом эттиришни талаб қилади.

**Калим сўзлар:** синовиал суюқлик, ревматик касалликлар, ривалта синамаси, ревматоидли омил, С-реактив оқсил, ҳужайра таркиби, глюкоза, сийдик кислотаси, лейкоцитлар, эритроцитлар.

Синовиальная жидкость (СЖ) является уникальной неньютоновской жидкостью, находящейся в полости сустава и выполняющей роль внутрисуставного амортизатора, суставной смазки, а также питания внутрисуставного хряща. В норме она представляет собой вязкую прозрачную среду, содержащуюся в небольшом количестве (в самом крупном коленном суставе её содержится не более 2 мл), которая равномерно располагается по всей суставной поверхности. Однако при различных состояниях состав и свойства СЖ могут существенно изменяться, а её

### SUMMARY

**The aim of the study** is a comprehensive study of synovial fluid (SF) in patients with various rheumatic diseases.

**Materials and methods.** A study of SF was conducted in 22 patients with rheumatic diseases: 18 patients with rheumatoid arthritis, 2 with osteoarthritis (osteoarthritis), and one patient each with gout and systemic sclerosis. The average age was 54.48±3.03 years, the average duration of the disease was 6.69±1.51 years. Cellular composition was studied in the SF, rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, total protein, uric acid levels were determined, bacterioscopic smear examination and mycobacterium tuberculosis testing were performed.

**Results and discussion:** in 21 SF studies, the rivalt test was positive and negative in only one case, and the rheumatoid factor was negative in 4 cases, and positive in the rest. In the SF in patients with rheumatic diseases, the level of C-reactive protein increased by 18.91 times, leukocytes by 7.24 times, erythrocytes by 3.3 times, segmented leukocytes by 7.95 times, and vice versa, the level of uric acid decreased by 1.45 times, monocytes by 2.15 times and lymphocytes by 2.04 times.

**Conclusion:** there is a significant imbalance of clinical and biochemical parameters in the SF in rheumatic diseases, which requires further study.

**Keywords:** synovial fluid, rheumatic diseases, rivalt test, rheumatoid factor, C-reactive protein, cellular joint, glucose, uric acid, leukocytes, erythrocytes.

количество может достигать 100 мл и более. СЖ в патологических количествах может встречаться при целом ряде воспалительных и невоспалительных ревматических заболеваний и состояний: ревматоидном артрите, остеоартрите (остеоартрозе), системной красной волчанке, подагре, системной склеродермии, реактивных артритах, анкилозирующим спондилите (особенно периферической формы), гемартрозе, инфекционных артритах, туберкулезе, редко при саркоидозе, цинге [2,3,6].

Несмотря на то, что изучению СЖ уделял вни-

мание ещё Гален [1], многие вопросы её изучения остаются открытыми. Это связано с тем, что во многих случаях получение СЖ представляется весьма сложным и требует определенной квалификации врача (исследователя), во-вторых, необходимо наличие оснащенной должным образом лаборатории, и в-третьих, требуется согласие пациента на проведение данной процедуры, т.к. пациенты с одной стороны испытывают страх перед процедурой, особенно её возможной болезненностью, с другой - перед повторным накоплением жидкости. И наконец, очень остается отсутствие должных референтных значений показателей СЖ ввиду того, что её получение у здорового человека крайне затруднено и обычно исследователи вынуждены брать в качестве референтных значений данные СЖ полученной от трупов лиц, погибших от случайных причин. Однако ввиду незначительности данных выборок эти показатели остаются дискуссионными. С другой стороны, исследователи пытаются сравнивать полученные показатели с нормальными показателями периферической крови, что тоже не является корректным. Это приводит к тому, что интерпретация полученных данных продолжает оставаться достаточно противоречивой [3,4,7,8].

Развитие современных технологий лабораторной диагностики привело к возможности изучения клеточного, биохимического, электролитного, воспалительного, иммунологического и иммунофармакологического изучения СЖ, что позволило улучшить возможности диагностики и эффективности лечения больных различными ревматическими заболеваниями. До настоящего времени комплексное изучение СЖ при ревматических заболеваниях не производилось ввиду вышеперечисленных условий.

**Целью исследования** явилось комплексное изучение СЖ у больных с различными ревматическими

заболеваниями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное исследование СЖ у 22 больных с различными ревматическими заболеваниями: 18 больных с ревматоидным артритом, 2- остеоартрозом (остеоартритом), и по одному пациенту с подагрой и системной склеродермией. Средний возраст составил  $54,48 \pm 3,03$  года, средняя продолжительность заболевания –  $6,69 \pm 1,51$  года. У пациентов исследовалась СЖ, полученная в асептических условиях путем аспирации коленного сустава в количестве от 1 до 115 мл. В СЖ исследовался клеточный состав, проводилось определение ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), уровня фибриногена, общего белка, мочевой кислоты, осуществлялась бактериоскопическое изучение мазка и исследование на микобактерии туберкулеза. Исследование клеточного состава осуществлялось общепринятыми методами с окраской по Романовскому- Гимзе на гематологическом анализаторе-автомате Mindray BS-5000 (КНР), микобактерий туберкулеза – окраской по Цилю-Нильсену, бактериоскопическое исследование осуществлялось окраской по Граму, определение общего белка- биуретовым методом, определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, глюкозы и мочевой кислоты стандартными наборами реагентов на биохимическом анализаторе Dirui GS-T240 (КНР), согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Excel. Достоверность полученных результатов оценивалась по U-критерию Манна-Уитни. Достоверным считался показатель при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные приведены в таблице.

**Показатели СЖ у больных ревматическими заболеваниями**

| №  | показатель               | показатели СЖ      | референтные значения | P        |
|----|--------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| 1  | общ.белок, г/л           | $20,65 \pm 3,05$   | $25,9 \pm 3,3$       | $>0,05$  |
| 2  | глюкоза, ммоль/л         | $5,11 \pm 0,62$    | $<5,5$               | $>0,05$  |
| 3  | фибриноген, г/л          | $4,10 \pm 0,09$    | 2-4                  | $>0,05$  |
| 4  | СРБ, мг/л                | $19,1 \pm 2,26$    | $1,01 \pm 0,15$      | $<0,001$ |
| 5  | мочевая к-та, мкмоль/л   | $311,95 \pm 47,64$ | $452,4 \pm 3,57$     | $<0,05$  |
| 6  | лейкоциты, $10^3$ /л     | $14,49 \pm 2,3$    | $<2$                 | $<0,001$ |
| 7  | эритроциты, $10^{12}$ /л | $3,39 \pm 0,55$    | единичные            | $<0,001$ |
| 8  | сегментоядерные,%        | $54,92 \pm 2,92$   | $6,91 \pm 1,84$      | $<0,001$ |
| 9  | палочкоядерные,%         | $4,09 \pm 0,37$    | $5,11 \pm 0,44$      | $<0,05$  |
| 10 | эозинофилы,%             | $2,25 \pm 0,31$    | нет данных           |          |
| 11 | моноциты,%               | $3,95 \pm 0,23$    | $8,51 \pm 0,95$      | $<0,001$ |
| 12 | лимфоциты,%              | $34,14 \pm 3,07$   | $69,81 \pm 3,11$     | $<0,001$ |

Следует отметить, что в 21 исследовании СЖ проба ривальта оказалась положительной и лишь в одном случае-отрицательной, а ревматоидный фактор был отрицателен в 4 случаях, а в остальных же - положительным. Во всех случаях исследования СЖ на туберкулез при окраске по Цилю-Нильсену ми-

кобактерии обнаружены не были, а при окраске по Граму на флору результат также был отрицательным. Также не обнаруживались атипичные клетки.

Учитывая отсутствие собственных референтных значений (исследование трупного материала и получение СЖ у здоровых лиц невозможно, а сравнение

с нормальными показателями периферической крови не совсем корректно), авторами вынуждено использованы литературные данные различных авторов, которым удалось получить различные контрольные (референсные) значения различных показателей. Так по данным Е.С. Спиркиной о соавт.[4], посвящённых изучению некоторых биохимических показателей в СЖ трупах лиц (общий белок), погибших от случайных причин и не имевших при жизни суставной патологии.

Референтные значения мочевой кислоты нами взяты у И.Н. Щендригина и соавт.[8], а глюкозы у Синяченко О.В. и соавт[6]. К сожалению, в доступной литературе нет данных о нормальном значении фибриногена в СЖ, в связи чем мы вынуждено берем нормативные показатели периферической крови.

Результаты клеточного состава СЖ взяты нами в работе Захватова А.Н. и соавт[1], приводящих данные клеточного состава у здоровых добровольцев.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровни общего белка и глюкозы достоверно не отличаются от референтных значений, но имеется тенденция к повышению уровня фибриногена. Выявляется многократное повышение уровня С-реактивного белка по сравнению с референтными значениями, что объяснимо тем, что он повышается у пациентов с РА, имевшим воспалительную активность и сопровождающуюся синовитом. Также обнаруживается и достоверное повышение уровня мочевой кислоты по сравнению с референтными значениями. Следует отметить, что у пациентов с подагрой уровень мочевой кислоты в синовиальном выпоте является повышенным, в отличие от периферической крови. Это является диагностически значимым показателем, что позволяет выставлять диагноз подагры, проводя патогенетическое лечение. Однако у пациентов, не имеющих нарушения пуринового обмена этот показатель будет оставаться нормальным, что является важным в дифференциальной диагностике синовитов, а также сочетанной патологии (РА и подагра, анкилозирующий спондилит и подагра и т.д.).

В нашем исследовании наблюдается повышение уровня лейкоцитов и эритроцитов в СЖ по сравнению с данными референса. Повышение лейкоцитов обусловлено общевоспалительной реакцией, при которой происходит лейкоцитоз как в периферической крови, так и местно, в пораженных суставах. Повышение количества эритроцитов объясняется двумя причинами: во-первых, чисто механической травматизацией иглой синовиальной оболочки при суставной пункции, и во-вторых, повышением проницаемости сосудов синовиальной оболочки ввиду местного воспалительного процесса в пораженном суставе.

Наблюдаются резкий сдвиг в клеточном составе СЖ: резкое повышение уровня сегментоядерных клеток и эозинофилов, и наоборот, снижение лимфоцитов и моноцитов по сравнению с референтными

значениями. Несмотря на то, что синовиальная оболочка является полупроницаемой мембраной, в связи с чем состав СЖ отличается от показателей периферической крови, при многих заболеваниях показатели СЖ приближаются к показателям периферической крови. Так общеизвестным фактом при общевоспалительных заболеваниях в организме (пневмония, отит и др.) является сдвиг влево – повышение числа сегментоядерных клеток в периферической крови, что и наблюдается и при РА, как и в периферической крови, так и в СЖ. Поэтому, данное повышение числа сегментоядерных лейкоцитов и эозинофилов также происходит и при РА в пораженных суставах (-е). Аналогичным образом происходят и изменения в СЖ и при других ревматических заболеваниях (СКВ, ССД, анкилозирующий спондилит), а также подагре.

Механизмы лимфоцитоза и моноцитоза в СЖ изучены недостаточно и остаются недостаточно ясными. Если в периферической крови лимфоцитоз и моноцитоз обусловлены присутствием вирусов, а известно участие вирусов в этиопатогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний (РА, СКВ, ССД), то для СЖ это также, возможно, обусловлено участием вирусов в патогенезе местного воспалительного процесса и синовита. Однако в силу биологических особенностей синовиальной оболочки, являющейся полунепроницаемой мембраной, вероятно происходит снижение значений лимфоцитов и моноцитов по сравнению с референтными значениями.

Таким образом, в СЖ у больных ревматическими заболеваниями уровень С-реактивного белка повышен в 18,91 раза, лейкоцитов в 7,24 раза, эритроцитов в 3,3 раза, сегментоядерных лейкоцитов в 7,95 раза, и наоборот, снижение уровня мочевой кислоты в 1,45 раза, моноцитов в 2,15 раза и лимфоцитов в 2,04 раза.

Следовательно, в СЖ при ревматических заболеваниях происходит существенный дисбаланс клинических и биохимических показателей, что требует дальнейшего изучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Захватов, А. Н. Коррекция дисбаланса синовиоцитогаммы у пациентов с посттравматическим синовитом / А. Н. Захватов, Т. В. Тарасова, Д. А. Хайдар // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 4 (52). – С. 50–56. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-4-
2. Коваленко В.Н., Гавриш А.С., Гавриленко Т.И., Киндзерская О.Л., Якушко Л.В. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита //Український ревматологічний журнал.- Киев.- 2007.- № 1 (27).- С.47-54.
3. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология национальное руководство.- Москва: ГЭОТАР-Медиа,-2008.-714с.
4. Спиркина Е.С., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Сравнительная характеристика биохимическо-

- го состава синовиальной жидкости коленных и локтевых суставов человека *Археологія АНІО НІ ДАІІ*, 2013, 1<sup>2</sup> (90) Часть 1. С.86
5. Ударцев Е.Ю. Иммуноцитологические механизмы посттравматического синовиального воспаления и обоснование возможности использования радонотерапии для профилактики остеоартроза. *Фундаментальные исследования* 2011 № 7.-С. 147-151.
  6. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости //Український ревмато-логічний журнал. -Киев,-2008.- №2(32).- С.30-39.
  7. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости. *Медицинские новости* 2012.-№4.- С.24-28
  8. Schendrigin I.N., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Avanesyan S.S., Sizonenko M.N., Grimm W.-D., Povetkin S.N., Piskov S.I. Clinical and pathogenetic significance of amylase level and microtomographic index of synovial fluid in various joint lesions. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(6): 42, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05>

УДК:616.831-005.1:575-053.86-036-084

## YOSHLARDA O‘TKIR ISHEMIK INSULT RIVOJLANISHIDA IRSIY GENETIK OMILLARNING AHAMIYATI

Tolibov D.S., Qarshiboyeva N.I.  
Toshkent tibbiyot akademiyasi

### РЕЗЮМЕ

*Стремительное развитие технологий анализа ДНК и обширные исследования полногеномных ассоциаций с моногенными и полигенными наследственными заболеваниями привели к накоплению большого количества данных об ассоциациях генетических факторов с различными фенотипическими проявлениями. Это открыло возможности для клинической диагностики и предиктивной медицины в области социальной значимости. Таким образом, в настоящее время активно продвигается изучение генетической составляющей в формировании риска развития такого многофакторного и полиэтиологического заболевания, как инсульт. Обширные исследования выявили общие и специфические генетические маркеры, связанные только с определенными типами и подтипами инсульта. Использование генетических маркеров для диагностики предрасположенности к инсульту, сложные проблемы, связанные с множественными факторами риска инсульта, а также возможные пути продвижения в этом направлении объясняются в этом обзорном анализе.*

**Ключевые слова:** инсульт, генетическая предрасположенность, мутация, фактор риска.

Hozirgi vaqtda insult dunyo bo‘yicha nogironlik va o‘lim ko‘rsatkichining asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Ilmiy markaz ma‘lumotlariga ko‘ra Rossiya Federatsiyasida yiliga 100 ming aholiga nisbatan 350-400 insult holati qayd etiladi. O‘zbekistonda har yili 60 mingdan ortiq insult (Bosh miyada qon aylanishini o‘tkir buzilishi) qayd etiladi. Shu bilan birga, insultdan keyin nogironlik 83,8% ni, kasalxonada o‘lim ulushi esa 17,3% ni tashkil qiladi. Insultdan keyin, o‘tkir davrining oxiriga kelib, motor buzilishlari bemorlarning 85%,

### SUMMARY

*The rapid development of DNA analysis technologies and extensive studies of genome-wide associations with monogenic and polygenic hereditary diseases have led to the accumulation of a large amount of data on the association of genetic factors with various phenotypic manifestations. This has led to opportunities for clinical diagnostics and predictive medicine in an area of social importance. Thus, the study of the genetic component in the formation of the risk of developing a multifactorial and polyetiologic disease such as stroke is currently actively progressing. Extensive research has revealed common and specific genetic markers associated with only certain types and subtypes of stroke. The use of genetic markers to diagnose stroke susceptibility, the complex problems associated with multiple risk factors for stroke, as well as possible ways to advance this direction are explained in this review analysis.*

**Keywords:** stroke, genetic predisposition, mutation, risk factor.

birinchi yil oxirida – 70%, o‘tkir davrning oxiriga kelib nutqning buzilishi (afaziya) - 36% da, birinchi yil oxiriga kelib, 18% bemorlarda kuzatiladi. Barcha ro‘yxatga olingan holatlarning 60% dan 80% gachasi ishemik insult hissasiga to‘g‘ri keladi. O‘z navbatida, eng ko‘p ishlatiladigan TOAST( Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) tasnifiga ko‘ra [1] ishemik insultning 5 ta kichik turlariga ajratilgan: bosh miya katta arteriyalari aterosklerozi; kardioembolik insult; lakunar qon tomir (kichik tomirlarning bloklanishi); boshqa sabablarga

ko'ra qon tomirlari va noma'lum etiologiyali insultlar. Qon tomirlarga ta'sir etadigan o'zgarishlar ko'plab xavf omillari, jumladan, o'zgartirilmaydigan (yoshi, jinsi, irqi va etnik kelib chiqishi, irsiyat va boshqalar) va o'zgartirilishi mumkin omillar (yuqori qon bosimi, diabet, yuqori xolesterin, arterial fibrilyatsiya, ortiqcha vazn, turmush tarzi) va murakkab biologik tabiat buzulishlarining o'zaro ta'siri natijasidir [28].

Etiologik omillari. Insult va boshqa asab tizimining multifaktorial kasalliklari rivojlanishida irsiy omillarning roli zamonaviy va jadal rivojlanayotgan nevrologiya sohalardan biridir [29]. Bosh miya qon-tomirlari buzulishlari rivojlanishida irsiy omillar ahamiyati haqidagi birinchi tadqiqotlar mamlakatimizda 1960-yillarning oxiri va 1970-yillarning boshlarida amalga oshirildi. 1975 yilda E.V. Shmidt insult bilan og'riqan bemorlarning eng yaqin qarindoshlarida irsiy moyillikning muhim roli haqida yozgan. E.F. Davidenkova va boshqalarning kuzatishlariga ko'ra, insult bilan og'riqan bemorlarning oilalarida, o'rta va keksa yoshli qarindoshlarida arterial gipertenziya, ishemik insult va miokard infarkti, yoshlarida esa – migren tez-tez aniqlanadi [26]. Hozirda irsiy omillarning insult xavfiga qo'shgan hissasi to'g'risida ma'lumotlar yig'ilmog'da. Insultga genetik moyillik bo'lishi hayvonlar modellarida ham, odamlarda egizaklar, qarindoshlar, oilaviy tadqiqotlarda tahlil qilish ham ko'rsatilgan [17]. Ko'p miqdordagi bemorlar namunasini tahlil qilish, tegishli nazorat guruhining jinsi va yoshi bo'yicha yuqori ko'rsatdi. Odds nisbati (OR) oilada insult tarixi bo'lgan bemorlar uchun - 2,24 va katta va kichik tomirlarning shikastlanishi tufayli yuzaga kelgan insult uchun -1,93 ni tashkil etdi [16]. Bundan tashqari, irsiy omillar nisbatan miyaning katta va kichik tomirlarining insultlariga kardioembolik insultlarga qaraganda ko'proq ta'sir qiladi [10, 16]. Ishemik insultga moyillikning irsiyligi, genom bo'yicha keng assotsiatsiyalarni o'rganishda (Genome Wide Association Studies, GWAS) miya arteriyalarining aterostenozini tufayli yuzaga kelgan insult uchun 40% ni, kardioembolik insult uchun 33% va 16% lakunar insult uchun hosligi aniqlangan [15]. Egizak tadqiqotlar natijalariga ko'ra, ikki tuxumdan rivojlangan (dizigotik) egizaklarga nisbatan bir tuxumdan rivojlangan (monozigot) egizaklarda insult xavfining besh baravar yuqoriligi, insult xavfiga irsiy moyillikning yuqori ekanligi tasdiqlandi [11]. 18 ta tadqiqotga asoslangan meta-tahlil ishemik insultning irsiylanishida gender farqlarini aniqladi: insultga o'tqizgan ayollar, erkaklarga qaraganda ko'proq oilada insultning oilaviy tarixga ega ekanligi aniqlandi [26].

Inson genomi loyihasining tugallanishi genomni tahlil qilishning yuqori mahsuldor usullarini jadal rivojlantirish bilan bir qatorda ko'plab tadqiqotlarni o'tkazishga imkon berdi. Katta populyatsiya namunalarida genetik o'zgarishlar, shu jumladan, murakkab inson kasalliklarining genetik asoslarini o'rganishga turtki berdi [18, 19]. GWAS tahlilini qollash orqali, genomning ma'lum polimorf lokuslari va ularning

fenotipik va patologik namoyon bo'lishlari haqida ma'lumotga ega bo'lmagan holda bir vaqtning o'zida o'rganilayotgan multifaktorial kasallik bilan yagona nukleotid polimorfizmlari (yuz mingdan minglabgacha million) o'rganish imkonini berdi. GWAS strategiyasini qo'llash orqali yillar davomida multifaktorial kasalliklarni rivojlanish xavfi bilan bog'liq ko'p miqdordagi SNP (Single nucleotide polymorphism)lar aniqlandi. Biroq, shuni ta'kidlash kerakki, SNP ko'pincha surrogat/anonim markerlar bo'lib, ma'lum darajadagi genom mutatsiyalari bilan bevosita bog'liq bo'lib, fenotipda namoyon bo'lishlarni ham aniqlaydi.

Ishemik insultli bemorlarni genom bo'yicha genotiplashda birinchi qadam 2007 yilda qilingan [14]. Ishemik va aterotombotik insult bilan kasallangan yevropaliklarda o'tkazilgan genom bo'yicha tadqiqotlar 12p13 hududida ikkita SNP ning muhim rs11833579 va rs12425791 assotsiatsiyasini ko'rsatdi [25]. Ushbu SNPlar NINJ2 (asab tugunlarining shikastlanishdan keyingi tiklanishi uchun javob beradi) va WNK1 (natriy va kaliy ionlarini tashish kanallarini tartibga solishda ishtirok etadi) genlari yaqinida joylashgan. WNK1 geni mutatsiyasi kam uchraydigan autosom dominant kasallik bo'lib, 2-toifa psevdogipoaldosteronizm deb ataladi. Qon bosimi va giperkalemiyaning erta rivojlanishi bilan tavsiflanadi [14]. Islandiya aholisining genom bo'yicha tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, PITX2 va ZFX3 genlarida polimorfizmlar assotsiatsiyasi kardioembolik insult va atrial fibrilyatsiya bilan bog'liqligi quyidagi tadqiqotlarda tasdiqlangan [19, 20, 24, 17].

Yaponiya aholisining keng ko'lamlari tadqiqotlarida lakunar insult bilan og'riqan bemorlarda Protein kinaza C (PRKCH) genida, sinonim bo'lmagan SNP ning 1425G/A (rs2230500) muhim assotsiatsiyasi aniqlangan.

HDAC9 genidagi rs11984041 polimorfizmi (xavf alleli A) miya arteriyalarining aterostenozini natijasida kelib chiqqan insult rivojlanishining genetik xavf omillaridan biridir [4]. Keng miqyosli GWA tadqiqotida tashkil etilgan uyushma insultga chalingan kavkazliklarning 3548 ta subyektida va 5972 kishidan iborat sog'lom odamlarning nazorat guruhida polimorf lokuslarni tahlil qilgan. 7p21.1 lokusida joylashgan HDAC9 geni va xromatin tuzilishi va gen replikatsiyasini tartibga solishda ishtirok etadigan histon deasetilaz 9 ni kodlaydi.

Ishemik insult bilan kasallangan avstraliyalik kavkazliklarning 1162 genetik namunalarida va nazorat guruhining 1244 ta namunasida amalga oshirilgan genom keng assotsiatsiyasi tahlili miya tomirlarining aterostenozidan kelib chiqqan ishemik insult CDC5L va SUPT3H genlari yaqinida, rs556621 polimorfizmining assotsiatsiyasini aniqladi. Bu natija 1715 ta holatning meta-tahliliga ko'ra, miya arteriyalarining aterostenozini natijasida kelib chiqqan insultning 10 ta mustaqil namunalarida tasdiqlangan [24].

Arterial fibrilyatsiya kardioembolik insultning asosiy sabablaridan biridir. Amerikalik olimlarning fikriga ko'ra, atrial fibrilyatsiya kardioembolik insult rivojlanish xavfini 4-5 baravar oshiradi [21]. Bemorlarni yoshi oshib

borgan sayin atrial fibrilatsiyaning chastotasi eksponent ravishda oshadi. Arterial fibrilatsiya rivojlanishi bilan bog'liq ikkita lokus ham kardioembolik insult rivojlanishi uchun xavf omillari hisoblanadi. Ehtimol, bu ikki kasalliklar yagona patofiziologik rivojlanish mexanizmiga egadir. 4q25 sohasida joylashgan birinchi lokusning yagona nukleotidli polimorfizmlari PITX2 geni yaqinida joylashgan bo'lib, kardioembolik insultni rivojlanish xavfi ortishi bilan bog'liq bo'ladi. PITX2 geni, transkripsiya omilini, ya'ni chap bo'lmaxaning o'ng-chap assimetriyasi va differentsiatsiyasining rivojlanishi uchun zarur bo'lgan faollikni kodlaydi. Kavkazlarda 4q25 lokusining rs2200733 va rs10033464 polimorfizmlari kardioembolik insultni rivojlanish xavfi bilan bog'langan [19]. Islandiya aholisidan olingan, GWAS tadqiqotlari natijalariga ko'ra, kavkazliklarning ikkita yirik namunasida (2224 nafar ishemik insult bilan kasallangan bemorlar va 2583 nazorat guruhi) tasdiqlangan. Shuningdek, 4q25 lokusidagi rs1906591 polimorfizmi ham kardioembolik insult rivojlanish xavfi oshishi bilan bog'liq [15].

Angliya, Germaniya, Shvetsiya va Islandiyadan kelgan kardioembolik turdagi ishemik insult bilan kasallangan kavkazliklardan olingan GWAS tahlili rs7193343 va rs12932445 polimorfizmlar assotsiatsiyasini aniqlangan bo'lib, ular kasallik xavfini oshiradi [12, 20]. Ikkala polimorfizm ham ZFHX3 genining intronida joylashgan bo'lib, u Atbfl transkripsiya omilini kodlaydi, u birinchi marta inson jigarda alfa-fetoproteini geni ifodasini kuchaytiruvchisi sifatida kashf etilgan. Atbfl omili asab va mushak to'qimalarining o'sishi va differentsiatsiyasini tartibga solishda ishtirok etadi.

Gemostaz tizimiga ta'sir etuvchi irsiy omillar. Ishemik insult uchun genetik xavf omillari guruhi gemostaz va qon ivish jarayonlarida ishtirok etadigan genlarni o'z ichiga oladi. Qon tomir tizimida qonning suyuq holatini saqlash, asosan qon ivish va fibrinoliz tizimlari tomonidan ta'minlanadi. Ikkala tizim ham shunday tashkil etilganki, ular plazmada globulin tabiatidagi fermentlarning faol bo'lmagan shakllari - protrombin va plazminogen mavjudligi bilan tavsiflanadi, ular to'qima va plazma omillari kabi faollashishi mumkin bo'lib, trombin va plazminga aylanadi. Trombin fibrin hosil bo'lishiga olib keladi, plazmin esa uning parchalanishini ta'minlaydi. Fiziologik sharoitda koagulyatsiya va fibrinoliz tizimining faollashtiruvchilari va ingibitorlari dinamik muvozanatda bo'lib, qonning suyuq holatini saqlash va endoteliy yaxlitligini ta'minlash uchun katta ahamiyatga ega. Genetik trombofilialar qon ivish tizimidagi, antikoagulyantlar va fibrinolitik tizimdagi genlar mutatsiyasi bilan bog'liq. Shulardan ko'p uchraydiganlari II omil (F2, protrombin) va V (F5), antitrombin III, C va S oqsillari, trombomodulin, plazminogen, to'qima plazminogen faollashtiruvchisi, geparin kofaktor II genlaridagi mutatsiyalar.

1993 yilda Leyden tadqiqot guruhi trombofiliani o'rganish jarayonida F5 genida mutatsiyani topdi va Leyden nomi berildi (rs6025). Evropa aholisi orasida

uning geterozigotali tashuvchilari 4-6% ni tashkil qiladi. Gomozigotli tashish holatlari kam uchraydi va o'limga olib kelmaydi. E.M. Van Kott va M. Laposataning so'zlariga ko'ra, tromboz xavfi heterozigotlarda 3-7 marta, gomozigotli mutatsiya tashuvchilar uchun 80 marta ortadi [19]. Leyden mutatsiyasi R506Q aminokislotalarni almashinuviga olib keladi va faollashtiruvchi oqsil C tomonidan uchta F5a bo'linish joylaridan birining faolsizlanishiga va F5a degradatsiya darajasi kamayishiga, VIII faollashtiruvchi omil inaktivatsiya tezligini pasayishiga olib keladi. "Holat-nazorat" tadqiqot natijalarini o'z ichiga olgan bir nechta meta-tahlillar xulosalariga ko'ra, Leyden mutatsiyasini tashuvchilarda ayniqsa 50 yoshgacha bo'lgan bemorlarda [40] insult xavfini oshganligi aniqlangan [5].

Leyden mutatsiyasi bilan birga protein S etishmovchiligi, gipergomotsisteinemiya, estrogen tarkibli preparatlar, homiladorlik, antifosfolipid sindromi tromboz xavfini ortiradi [2, 2, 22]. Ha, F.R. Rosendaal va boshqalar, yosh chekuvchi, Leyden mutatsiyasi bo'lgan ayollarda o'tkir miokard infarkti va ishemik insultni rivojlanish xavfi chekmaydiganlar bilan solishtirganda 32 barobar yuqoriligini ko'rsatdi [11]. Agar gormonal kontratseptivlarni qabul qilish fonida tromboz xavfi 6-9 baravar oshsa, Leyden mutatsiyasi mavjud bo'lganda u allaqachon 30-50 baravar ortar edi. Shuning uchun gormonal kontratseptivlarni qabul qiladigan barcha ayollar Leyden mutatsiyasini mavjudligiga tekshirilishi kerak [3, 9, 27, 16].

F2 geni 11-xromosomada joylashgan bo'lib, protrombinni kodlaydi. Genning translyatsiya qilinmagan sohasidagi yagona nukleotid polimorfizmi G20210A (rs1799963), geterozigota holatida protrombin sonini 30% ga, gomozigotlarda esa 70% ga ko'payishiga olib keladi. Agar bemor qon plazmasida protrombin miqdori 87% bo'lsa, siz bemorda mutatsiyaga shubha qilishingiz mumkin, tashuvchilarda bu ko'rsatkich 115% dan oshadi [13, 22]. Mutatsiya autosomal dominant tipda irsiylanadigan bo'lib, venoz tomirlar va arteriyalarning trombozi, miokard infarkti, insult rivojlanish xavfi yuqoriligi bilan tavsiflanadi [9, 13, 16, 8]. Ikki yirik meta-tahlil natijalariga ko'ra, A allelini tashuvchilarda ishemik insult xavfi yuqori bo'ladi [5, 12].

SERPINE1 (PAI-1) geni plazminogen 1 oqsilini kodlaydi. Plazminogen 1 oqsili fibrinoliz uchun zarur bo'lgan plazminogenning faollashuvini ingibitorlovchi oqsildir. Fibrinolizni tartibga solishda PAI-1 genining asosiy roli, to'qima va urokinaza plazminogen faollashtiruvchilarini ingibirlashdan iborat. Genning promotor sohasida qo'shish/o'chirish polimorfizmi -675 (5G/4G, rs1799768) qonda PAI-1 darajasining oshishi va natijada fibrinoliz ingibirlanishiga yanada kuchliroq ta'siri bilan bog'liq. Polimorf 5G alleli ham gemorragik, ham ishemik insultning rivojlanish xavfini oshiradi. Meta-tahlil natijalariga ko'ra, 5G allel tashuvchilarda 4G allelining tashuvchilariga qaraganda ishemik insult xavfi yuqori [6].

GP1BA geni trombositlar glikoproteini 1b ning

a-polipeptid zanjirini (GP1ba) kodlaydi. Thr145Met polimorfizmi (rs6065) glikoprotein 1ba tuzilishiga ta'sir qiladi. Allel 145Met arteriyalar trombozi, yurak ishemik kasalligi va bosh miya arteriyalari aterosklerozining rivojlanishi uchun xavf omilidir [3]. 45 yoshgacha bo'lgan ayollarda 145Met allelini bo'lishi ishemik insult xavfi ortishi bilan bog'liq, ayniqsa gomozigota holatida [10]. Geterozigota genotip uchun, «holat nazorat» tekshiruv natijalariga ko'ra, ishemik insultni rivojlanish xavfi unchalik yuqori emas, OR=1,8 [9]. F13A1 geni koagulyatsion omil XIII ning A1 katalitik bo'linmasini kodlaydi. XIII omil fibrin monomerleri o'rtasida kovalent aloqalarning shakllanishi, hosil bo'lgan trombnii barqarorlashtirish katalizlaydi. Bundan tashqari, XIII omil A1 a-2 antiplazmin, fibronectin va kollagen molekullari orasida kovalent bog'lanish hosil qilishga qodir. Val34Leu polimorfizmining mutant alleli (rs5985) XIII omil faolligini oshiradi. Kichik allel 34Leu ximoyaviy xususiyatga ega bo'lib, ayniqsa miya arteriyalarining aterotrombozidan kelib chiqqan infarktlarning rivojlanishiga ta'siri yuqoriligi aniqlangan [16]. Shuningdek, gomozigota Val/Val genotipli tashuvchilarda lakunar insultni rivojlanish xavfi yuqoriligi aniqlangan [11].

Yallig'lanish jarayonida ishtirok etuvchi irsiy omillar. Insultning rivojlanishi uchun xavf omillaridan biri yallig'lanish jarayonidir, shuning uchun yallig'lanish jarayonida ishtirok etadigan oqsillarning genlari va hujayralararo o'zaro ta'sirlarini o'rganish katta qiziqish uyg'otadi.

LTA geni TNFga o'xshash oqsillar oilasiga mansub sitokin bo'lgan limfotoksin alfani kodlaydi. Limfotoksin alfa surunkali yallig'lanish jarayoni rivojlanishida ishtirok etadi va ICAM-1 va VCAM-1 qon tomir endotelial hujayralari yuzasiga induksiya qilinadi.

#### XULOSA

Hozirgi kunda genetik omillarning kattagina qismi o'rganilgan bo'lsada, natijalarning aksariyati bir-biriga mos kelmaydi va ko'pincha takroriy tadqiqotlar yoki boshqa namunalarda tasdiqlanmaydi. Bu tegishli kasallikning multifaktorial tabiati, shu jumladan noma'lum omillarning ta'siri va o'rganilayotgan populyatsiya guruhlarining farqlari va geterogenligi bilan bog'liq. Ishemik insultning rivojlanish xavfi bilan bog'liq bo'lgan genetik omillar majmuasini bir vaqtning o'zida tahlil qilish, ishemik insultning turli kichik turlari xavfini kamaytirishga qaratilgan profilaktika choralarini o'z vaqtida o'tkazish imkonini beradi.

#### ADABIYOTLAR

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. va boshqalar. O'tkir ishemik insultning pastki turini tasniflash: ko'p markazli klinik sinovda foydalanish uchun ta'riflar. 2013 yil insult; 24(1):35–41.
2. Alison E. Baird insult genetikasi va genomikasi. yangi yondashuvlar. J. Am. Koll. kardiol. 2010; 56(4): 245–253.

3. Aznar J., Mira Y., Vaya A. va boshqalar. Faktor V Leyden va prothrombin Kriptogenik ishemik insultli yosh kattalardagi G20210A mutatsiyalari. Tromb. gemost. 2004; 91(5): 1031–1034.
4. Bellenguez C., Bevan S., Gschwendtner A. va boshqalar. Genom bo'yicha assotsiatsiya tadqiqoti HDAC9 ning katta tomir bilan bog'liq variantini aniqlaydi ishemik insult. Nat. Genet. 2012; 44(3): 328–333.
5. Bentley P., Peck G., Smeeth L. va boshqalar. Sezuvchanlik genlarining ishemik insultga sababiy munosabati: yurak ishemik kasalligi bilan solishtirish va biokimyoviy determinantlar. PLoS One 2010; 5(2): e9136.
6. Bevan S., Traylor M., Adib-Samii P. va boshqalar. ning genetik irsiyligi ishemik insult va ilgari xabar qilingan nomzodning hissasi gen va genom miqyosidagi uyushmalar. Insult 2012; 43(12): 3161–3167.
7. Beyker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E. va boshqalar. Trombotsitlar glikoproteini Ib alfa Kozak polimorfizmi kimyoviy insult xavfining oshishi bilan bog'liq. Qon 2001; 98(1): 36–40.
8. Biffi A., Sonni A., Anderson C.D. va boshqalar. APOE ta'siridagi variantlar chuqur va lobar intraserebral qon ketish xavfi. Ann. Neyrol. 2010; 68 (6): 934–943.
9. Bots M.L., Elwood P.C., Salonen J.T. va boshqalar. Fibrinogen darajasi va halokatli va halokatli bo'lmagan insult xavfi. EUROSTROKE: hamkorlikdagi tadqiqot Evropadagi tadqiqot markazlari orasida. J. epidemiol. Jamiyat salomatligi 2002; 56:114–118.
10. Brass L.M., Isaacsohn J.L., Merikangas A.R. Egizaklarni o'rganish va insult. 2012 yil insult; 23(2): 221–223.
11. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-tahlil ishemik insultda genetik tadqiqotlar: taxminan 18 000 ta holat va 58 000 nazoratni o'z ichiga olgan o'ttiz ikkita gen. Ark. Neyrol. 2004; 61(11):1652–1661
12. Cattaneo M. Giperhomosisteinemiya, ateroskleroz va tromboz. Tromb. gemost. 2009; 81(2): 165–176.
13. Davidenkova E.F., Kolesova N.N., Liberman I.S. Koroner yurak kasalligi va qon tomirlarining oldini olishda tibbiy genetik maslahat. L.: Tibbiyot, 1979 yil.
14. Dziedzic T., Slowik A., Pera J., Szczudlik A. Interleukin 1 beta polimorfizmi (-511) va kichik tomir kasalliklari tufayli qon tomirlari xavfi. Serebrovasc. Dis. 2005; 20(5): 299–303.
15. Elbaz A., Poirier O., Canaple S. va boshqalar. o'rtasidagi assotsiatsiya XIII omil genida Val34Leu polimorfizmi va miya infarkti. Qon. 2000; 95(2): 586–591.
16. Flossmann E., Schulz U.G., Rothwell P.M. Tizimli ko'rib chiqish ishemik genetik epidemiologiyani o'rganish usullari va natijalari. Insult 2004; 35(1): 212–227.
17. Gouveia L.O., Sobral J., Visente A.M. va boshqalar.

- ning replikasiyasi Portugaliya holatini nazorat qilishda ishemik insult bilan CELSR1 assotsiatsiyasi kogorta. *Ateroskleroz* 2011; 217(1): 260–262.
18. Gretarsdottir S., Thorleifsson G., Manolescu A. va boshqalar. uchun xavf variantlari 4q25 xromosomasida atriya fibrilatsiya ishemik insult bilan bog'liq. *Ann. Neyrol.* 2008; 64(4): 402–409.
  19. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdottir S. va boshqalar. 16q22 da ZFH3 dagi ketma-ketlik varianti atriya fibrilatsiya va ishemik bilan bog'lanadi. *insult. Nat. Genet.* 2009; 41(8): 876–878.
  20. 21. Guo J.M., Liu A.J., Su D.F. Insult genetikasi. *Acta Pharmacol.* 2010; 31(9): 1055–1064.
  21. 22. Haydari M., Hojilooi M., Rofiei A.R. va boshqalar. E-selektinning genetik o'zgarishi ishemik insult uchun sezuvchanlik omili sifatida. *Serebrovasc. Dis.* 2009; 28 (1): 26–32.
  22. 23. Hamedani A.G., Koul J.V., Mitchell B.D., Kittner S.J. meta-tahlil V omil Leyden va yosh kattalardagi ishemik insult: ahamiyati ish kafolati. *Insult* 2010; 41(8): 1599–1603.
  23. 24. Helgadottir A., Gretarsdottir S., Thorleifsson G. va boshqalar. Apolipoprotein (a) tizimli ateroskleroz bilan bog'liq genetik ketma-ketlik variantlari va koronar aterosklerotik yuk, lekin venoz tromboemboliya bilan emas. *J. Am. Koll. kardiol.* 2012; 60(8): 722–729.
  24. Ikrom M.A., Seshadri S., Bis J.C. va boshqalar. Genom keng assotsiatsiyasi insultni o'rganish. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(17): 1718–1728 yillar.
  25. Kozlovskaya N.L. trombofilik holatlar. *Klinik farmakologiya va terapiya* 2003; 12:74–80.
  26. Matarin M., Braun V.M., Scholz S. va boshqalar. Genom bo'yicha genotiplash ishemik insult bilan og'rigan bemorlarda o'rganish: Dastlabki tahlil va ma'lumotlarni chiqarish. *Lanset. Neyrol.* 2007; 6(5): 414–420.
  27. Platonov A.E. Tibbiyot va biologiyada statistik tahlil: vazifalar, terminologiya, mantiq, kompyuter usullari. M.: Ed.RAMN, 2000 yil.
  28. Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Piradov M.A. Nevrologiya va nevrologiya - rivojlanish prognozi. *Ann. klinik va tajriba. yolg'on gapirmadi.* 2007; 1:5–9.
-



## ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

### ГЛУБОКОЕ ОБУЧЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ

Адылова Ф.Т., Давронов Р.Р.

Институт математики им. В.И. Романовского АН Республики Узбекистан

#### XULOSA

*Dori-darmonlarni ishlab chiqishda avtomatlashtirish holati (CADD) haqida umumiy ma'lumot, shu jumladan ushbu sohada chuqur o'rganishni rivojlantirishga yordam beradigan so'nggi ilmiy ishlanmalar. Ishlanmalarning aksariyati makromolekulyar yoki kichik molekulyar dizaynda qo'llaniladigan chuqur neyron tarmoq (DL) o'rganish usullariga bog'liq. CADD bugun o'zining navbatdagi bosqichiga kirmoqda, bunda asosiy muammolar hal qilinadi - turli darajadagi DLni tekshirish yaxshilanadi, molekulyar o'rnatish. Buning uchun ligandlarning bog'lanish energiyalarining ishonchli baholarini qanday olish mumkinligini o'rganish kerak bo'lishi mumkin. Dori vositalarini kashf qilish dasturlarining amaliy ish jarayonlariga yangi hisoblash yondashuvlarini integratsiyalash kelajakda CADD uchun markaziy bo'ladi.*

**Kalit so'zlar:** avtomatlashtirilgan dori dizayni, sun'iy intellekt, ligandga asoslangan dizayn, strukturaga asoslangan dizayn, ma'lumotlarning heterogenligi, talqin.

#### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы глубокое обучение (Deep Learning, DL) привело к новым научным разработкам, имеющим непосредственные приложения в автоматизированном проектировании лекарств, и которые включают достижения в моделировании малых и макромолекул. Область автоматизированного проектирования лекарственных средств (Computer-Aided Drug Design, CADD) охватывает широкий спектр вычислительных подходов для моделирования малых молекул и макромолекул, а также для анализа и прогнозирования взаимодействий белок-лиганд. CADD принято делить на подходы, основанные на структуре и лигандах, с 1960-х годов доминировали методы количественной взаимосвязи структура-активность (QSAR), с 1970-х годов - моделирование фармакофоров, но, начиная с середины 1980-х годов, область существенно расширилась усилением внимания к разработке лекарств на основе структуры за счёт появления машинного обучения (ML). Дизайн, основанный на структуре, был поддержан достижениями в области рентгеновской кристаллографии, компьютерной графики высокого разрешения и разработкой

#### SUMMARY

*An overview of the state of drug design automation (CADD) is presented, including the latest scientific developments that will further promote deep learning in this area. Most developments depend on deep neural network (DL) learning methods applied to macromolecular or small molecular design. CADD is entering its next phase today, when key tasks will be solved - improved DL validation at various levels, molecular docking. To do this, it may be necessary to study ways to obtain reliable estimates of ligand binding energies. Integrating new computational approaches as they form into the practical workflows of drug discovery programs will be central to CADD in the future.*

**Keywords:** automated drug design, artificial intelligence, ligand-based design, structure-based design, data heterogeneity, interpretation.

алгоритмов стыковки (докинга). Сопутствующее усиление вычислительной мощности привело к применению молекулярной динамики (MD) и других методов моделирования крупных биомолекулярных систем. Методы докинга открыли возможность применения виртуального скрининга соединений на основе структуры, в то время как поиск сходства и ML в скрининге применялись на основе лигандов [1].

За два последних десятилетия, было внесено множество улучшений в существующие подходы к проектированию на основе лигандов и структур, но новые методологические концепции внедрялись редко. Применения нейронных сетей глубокого обучения (DL) в настоящее время вызывают большой интерес, поскольку обещают развитие CADD в будущем. Целью данной статьи является выделить области и методы применения DL, обладающие потенциалом существенного влияния и потенциала CADD по мере его дальнейшего развития.

#### Методы CADD

Одной из характеристик CADD является то, что, несмотря на множество методологических разработок за последние 20 лет, некоторые положения

CADD, и лежащие в их основе приближения остались практически неизменными. Например, способ, которым физическая основа биомолекулярных взаимодействий была аппроксимирована силовыми полями в молекулярной механике, и основанными на силовом поле функциями оценки белок-лиганд, принципиально не изменился, хотя было внесено много усовершенствований, например, включение различных моделей сольватации в расчеты силового поля.

В течение последнего десятилетия горячей темой в CADD было использование расчетов FEP (Free Energy Perturbation) для оценки различий в сходстве соединений-аналогов, связывающихся с фармацевтическими мишенями. Сегодня нет новой методологии, позволяющей надежно прогнозировать свободные энергии связывания малых молекул с фармацевтическими мишенями, у которых известны трехмерные структуры, что стало бы поистине знаковым событием для CADD. В качестве другого примера инерционности развития области CADD, - анализ молекулярного сходства и поиск сходства в виртуальном скрининге, где используют одни и те же представления соединений в течение последних 20 или более лет.

За последние несколько лет DL с использованием нейронных сетей глубокого обучения (DNN) становится все более популярным в CADD[2], чему способствуют высокие прогностические характеристики DL, достигнутые в компьютерном зрении и обработке естественного языка [3]. В последние годы ситуация коренным образом изменилась: DNN стали широко применяться для прогнозирования как на низкомолекулярном, так и на макромолекулярном уровне, и популярность DL продолжает расти.

Для молекулярных приложений было внедрено множество архитектур DNN[4]. На рисунке 1 показаны примеры архитектур DNN, которые часто применяются в хемоинформатике и CADD. На рисунке 1А показан многозадачный DNN, где каждый выходной узел представляет отдельную задачу прогнозирования. Однозадачные DNN имеют один выходной узел, сообщающий о прогнозе, а многозадачные DNN для одновременного решения нескольких задач прогнозирования, используют синергию между этими зада-

чами. На рисунке 1Б показан сверточный DNN, который обычно используется для обучения на основе данных изображений или молекулярных графов. На рисунке 1В изображен автоэнкодер, - одна из предпочтительных сегодня архитектур DNN для создания новых соединений.

DNN могут становиться все более сложными за счет добавления нескольких слоев нейронной сети с различными функциями. В хемоинформатике, где для изучения доступны относительно небольшие наборы данных и обычно используются четко определенные молекулярные представления, точность прогнозирования с использованием методов ML, как правило, высока и в этих случаях трудно продемонстрировать преимущества DNN перед методами машинного обучения [5]. При прогнозировании свойств соединения методы ML часто работают лучше, чем DNN. Хотя обучение представлению молекул на основе больших объемов данных является сильной стороной DL, однако эта возможность считалась неприменимой к приложениям CADD до тех пор, пока не появились приложения обработки естественного языка (Natural Language Processing, NLP) в хемоинформатике

DNN на основе графов, включая сети передачи сообщений, все чаще исследуются для изучения внутренних представлений модели на основе молекулярной структуры. В дополнение к обучению представлений соединений на основе графов, DL был применен для прогнозирования биологических подписей (сигнатур) тестируемых соединений [6], которые могут быть объединены со стандартными структурными дескрипторами при виртуальном скрининге. Авторы показали что глубокие нейронные сети (сигнатуризаторы) способны определять сигнатуры биологической активности для любого интересующего соединения, даже когда для них доступно мало экспериментальной информации или ее вообще нет. Сигнатуризаторы относятся к биологической активности 25 различных типов (включая целевые профили, клеточный ответ и клинические исходы) и могут использоваться в качестве замены химических дескрипторов в повседневных задачах хемоинформатики.

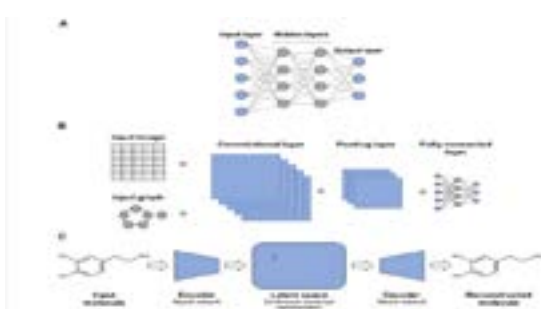


Рис 1. Пример продвинутых глубоких нейронных сетей. Показаны специализированные архитектуры DNN, включая (А) многозадачный DNN, (Б) сверточный DNN для обучения на основе молекулярных изображений или графов и (В) автоэнкодер в качестве примера архитектуры DNN для генеративного проектирования de novo.

Почему возник интерес к биологической активности в данном контексте?

Ранее было показано, что сравнение соединений по их профилям биологической активности, а не по их структурам, может привести к открытию структурно непохожих соединений, вызывающих одни и те же биологические реакции [7]. Например, в подходе COMPARE [8,9] данные GI50 о 60 различных линиях раковых клеток человека были использованы для построения профилей соединений, что позволило обнаружить структурно непохожие соединения, проявляющие сопоставимую биоактивность, именно из-за общего способа действия. В то время как профиль COMPARE основан на клеточном ответе, профили биоактивности также были построены с использованием свойств молекулярной мишени.

Для прогнозирования биологической активности соединений обычно использовалась известная модель (QSAR). Недавно модели QSAR применили для прогнозирования активности соединений в человеческом геноме и сгенерировали соответствующие отпечатки аффинности. В методе Profile-QSAR (pQSAR) [10] наивные байесовские модели были обучены на 115 киназных анализах, запатентованных Novartis. Аффинные отпечатки пальцев, построенные на основе вероятностей байесовской активности, затем использовались для прогнозирования активности соединения в отношении киназ, не включенных в модель, что обычно приводило к 20-40-кратному обогащению активными веществами [10].

Альтернативой использования коммерческих баз данных в таких исследованиях является метод, предложенный в [11]. Чтобы извлечь выгоду из большого объема данных о биологической активности, доступных в базе данных ChEMBL разработали QAFFP-аффинный отпечаток пальца на основе *in silico* QSAR (QSAR-based Affinity FingerPrint). Отпечаток пальца QAFFP был сконструирован с использованием прогнозов моделей случайного леса, обученных на свободно доступных (т.е. непатентованных) данных, охватывающих различные наборы молекулярных мишеней. Его производительность сравнивалась с производительностью отпечатка пальца Morgan2 (т.е. отпечатка пальца Morgan с радиусом 2, реализации RDKit), широко используемого отпечатка пальца ECFP4 [12] для поиска сходства, и классификации соединений как активных или неактивных. В дополнение к поиску сходства, классификации соединений QAFFP также применялись в регрессионной настройке для прогнозирования активности соединения *in vitro*.

Отпечаток *rv*-QAFFP (*rv* расшифровывается как *real valued*) соединения представляет собой вектор, содержащий биологическую активность соединения в группе анализов предсказанных соответствующими моделями QSAR. Из первоначального набора из 1360 моделей 440 моделей были признаны надежными и были использованы для построения отпечатка

пальца *rv*-QAFFP 440.

Например, соединения CHEMBL357519 и CHEMBL9011 (первый ряд на рис. 2) демонстрируют сопоставимую активность в клеточной линии KB ( $pIC_{50} = 6,57$  и  $7,56$  соответственно) и различие Танимото, равное  $0,87$ ; есть сильная связь с коэффициентом корреляции Пирсона  $0,84$  ( $P < 0,05$ ). Другим примером является пара соединений CHEMBL31400 и CHEMBL1801792 в наборе данных HeLa (вторая строка на рис. 2), со значениями  $pIC_{50}$ , равными  $7,16$  и  $7,10$  соответственно, несоответствием Танимото  $0,86$  и сильно коррелированными значениями *rv*-QAFFP 440 (Pearson  $R^2 = 0,80$ ,  $P < 0,05$ ). Эти результаты показывают, что структурно непохожие соединения, демонстрирующие сопоставимые значения  $pIC_{50}$ , часто тесно сгруппированы в пространстве биологической активности, что количественно определяется корреляцией между их значениями *rv*-QAFFP 440.

Однако на основе имеющихся в настоящее время данных еще предстоит определить, могут ли альтернативные молекулярные представления, - извлеченные из графов или предсказанные, с учетом включения биологической активности молекул, обеспечить более высокую производительность в ML и других приложениях, отличных от давно используемых стандартов, таких как молекулярные отпечатки пальцев или числовые дескрипторы.

Универсальность и адаптивность архитектур DNN открывает двери для новых приложений DL, с которыми раньше было трудно, и даже невозможно справиться. К ним относятся, например, новые расчеты электронной плотности в квантовой химии, обучение на основе молекулярных изображений, планирование синтеза с помощью компьютера, генеративный дизайн новых соединений (*de novo*) или предсказание структуры белка *de novo* в биоинформатике. Предоставление доступа к ранее неосуществимым приложениям представляет собой главную привлекательность DNN, которая отличает DL от других методологических разработок CADD за последние два десятилетия.

#### Ключевые направления развития

Рассмотрим ключевые моменты в приложении DNN, успех которых признан в хемоинформатике. В прогнозировании структуры белка был достигнут беспрецедентный прорыв DL, имеющий непосредственное отношение к CADD. Основываясь на концепции коэволюции и сопоставления структурных фрагментов с шаблоном, AlphaFold2 смог последовательно предсказывать однодоменные структуры белка с точностью  $\sim 2 \text{ \AA}$  по сравнению с экспериментальными структурами, что показал 14-й конкурс критической оценки прогноза структуры белка (CASP14) [13]. Точность  $\sim 2 \text{ \AA}$  часто находится в пределах кристаллографического разрешения, и белковые модели на этом уровне точности конкурируют с экспериментальными структурами в качестве шаблонов для CADD. Подход AlphaFold2 использует мно-

жественные выравнивания последовательностей или структуры шаблонов в качестве входных данных для DNN, основанного на внимании, для определения важных сегментов последовательности и структурных шаблонов для построения модели. Эти резуль-

таты рассматриваются как знаковое событие в решении проблемы сворачивания белка и одно из главных глобальных достижений искусственного интеллекта в медицинской химии [14,15].

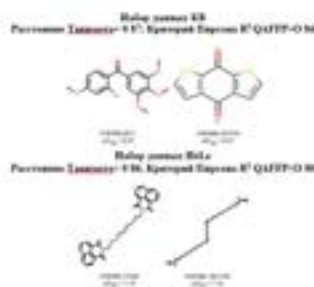


Рис. 2 Примеры структурно непохожих соединений, показывающие коррелированный *gv*-QAFFP 440 и аналогичный *rIC50* ценности. Эти примеры иллюстрируют, что сходство в пространстве биологической активности улавливается *gv*-QAFFP 440 даже для структурно непохожих соединений, подчеркивая важность использования мультимодальных представлений химических структур, помимо сходства только в пространстве химических дескрипторов.

DL в последние годы существенно повлиял на прогнозирование химических реакций и автоматизацию синтеза [16,17], а также на разработку соединений *de novo* [18,19]. Эти две области, по существу, доминировали в использовании DNN при моделировании малых молекул, поэтому конструкторские и методологические его аспекты были всесторонне рассмотрены [20,21].

В работе [22] наборы данных экспериментально подтвержденных многоцелевых, одноцелевых и стабильно неактивных соединений были извлечены из общедоступных данных скрининга с учетом положительных и отрицательных результатов анализа. Эти наборы данных были использованы для точной настройки генеративной модели REINVENT посредством обучения передаче с тем, чтобы систематически распознавать многоцелевые соединения, отличать их от одноцелевых или неактивных соединений и создавать новые многоцелевые соединения. В ходе тонкой настройки модель продемонстрировала четкую тенденцию ко все большему получению многоцелевых соединений и структурных аналогов. Результаты этого исследования показывают, что генеративные модели могут быть приняты для разработки многоцелевых соединений *de novo*.

В ряде недавних публикаций сообщается о различных архитектурах DNN и протоколах для создания соединений *de novo*. Основной целью этих исследований является получение новых химических соединений с желаемыми свойствами, такими как специфическая биологическая активность. Ожидается, что генеративное моделирование еще больше расширит охват биологически значимого химического пространства новыми химическими структурами. Характерной особенностью этой области и других применений DL на ранней стадии разработки лекарств является то, что в настоящее время в этих уси-

лиях доминируют методологические разработки, в то время как практические приложения, подтверждающие концепцию, все еще редки [23].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прежде всего, компьютерная разработка лекарств не является дисциплиной, богатой данными. Область характеризуется неоднородностью данных и доступностью ограниченных химических и биологических данных для многих проектов, что создает проблему для подходов DL, требующих больших данных. Соответственно, предпринимаются попытки исследовать способность генеративного дизайнера работать на основе ограниченных наборов данных [24]. Ограниченная доступность данных при обнаружении лекарств также подразумевает, что следует уделять больше внимания стратегиям обучения для режимов с низким объемом данных, таких как *transfer*, *multi-class*, *one-shot*, *few-shot*, *meta learning*, *active learning* [25-27].

Только год назад появилась языковая модель для CADD, которая является наиболее многообещающей, - MolT5 [28]. Это самоконтролируемая обучающая платформа для предварительного обучения моделей на огромном количестве немаркированного текста на естественном языке и строк молекул. MolT5 позволяет создавать новые, полезные и сложные аналоги традиционных задач на визуальном языке, таких как создание подписей о биологических свойствах молекул и генерация молекул *de novo* на основе текста (перевод между молекулами и языком). Поскольку MolT5 предварительно обучает модели на основе данных одного вида, это помогает преодолеть недостаток, связанный с нехваткой данных. Первые результаты показывают, что модели на основе MolT 5 способны генерировать как молекулы, так и подписи, которые во многих случаях отличаются высоким качеством.

Не менее важно уменьшить характер DL как

«черного ящика» путем интеграции методов для объяснения прогнозов [29-33]. Способность рационализировать прогнозы DNN еще больше повысит приемлемость DL для фазы экспериментов.

Таким образом, представлен обзор состояния автоматизации разработки лекарств (CADD), включая последние научные разработки, которые будут способствовать дальнейшему продвижению глубокого обучения в данную область. Большинство разработок зависят от методов глубокого обучения нейронных сетей (DL), применяемого к макромолекулярному или мало молекулярному дизайну. CADD вступает сегодня в свою следующую фазу, когда будут решены ключевые задачи, - улучшенная валидация DL на различных уровнях, молекулярный докинг. Для этого возможно, потребуется изучить способы получения надежных оценок энергий связи лигандов. Интеграция новых вычислительных подходов в практические рабочие процессы программ обнаружения лекарств, будут иметь центральное значение для CADD в будущем.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Jürgen Bajorath Deep Machine Learning for Computer-Aided Drug Design *Front. Drug Discovery.* 2:829043. doi:10.3389/fddsv.2022.829043
- Baskin et al., 2020 QSAR without borders DOI:10.1039/d0cs00098a
- LeCun, Y., Bengio, Y., and Hinton, G. (2015). Deep Learning, *Nature* 521 (7553), 436–444. doi:10.1038/nature14539
- Baskin, I. I., Winkler, D., and Tetko, I. V. (2016). A Renaissance of Neural Networks in Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 11 (8), 785–795. doi:10.1080/17460441.2016.1201262
- Bajorath, J. (2021). State-of-the-art of Artificial Intelligence in Medicinal Chemistry. *Future Sci. OA* 7 (1), FSO702. doi:10.2144/fsoa-2021-0030
- Bertoni, M., Duran-Frigola, M., Badia-i-Mompel, P., Pauls, E., Orozco-Ruiz, M., Guitart-Pla, O., et al. (2021). Bioactivity Descriptors for Uncharacterized Chemical Compounds. *Nat. Commun.* 12 (1), 3932. doi:10.1038/s41467-021-24150-4
- Shoemaker RH (2006) The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer* 6(10):813–823
- Paull KD, Shoemaker RH, Hodes L, Monks A, Scudiero DA, Rubinstein L, Plowman J, Boyd MR (1989) Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. *J Natl Cancer Inst* 81(14):1088–1092
- Zaharevitz DW, Holbeck SL, Bowerman C, Svetlik PA (2002) COMPARE: a web accessible tool for investigating mechanisms of cell growth inhibition. *J Mol Graph Model* 20(4):297–303
- Lopez-Vallejo F, Caulfield T, Martinez-Mayorga K, Giulianotti MA, Nefzi A, Houghten RA, Medina-Franco JL (2011) Integrating virtual screening and combinatorial chemistry for accelerated drug discovery. *Comb Chem High Throughput Screen* 14(6):475–487
- C. Škuta, Cortés-Ciriano, W. Dehaen, P. Kříž, G. J. P. van Westen, I. V. Tetko, A. Bender, D. Svozill QSAR-derived affinity fingerprints (part 1): fingerprint construction and modeling performance for similarity searching, bioactivity classification and scaffold hopping *J Cheminform* (2020) 12:39 <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00443-6>
- Rogers D, Hahn M (2010) Extended-connectivity fingerprints. *J Chem Inf Model* 50(5):742–754
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., et al. (2021). Highly Accurate Protein Structure Prediction with AlphaFold. *Nature* 596 (7873), 583–589. doi:10.1038/s41586-021-03819-2
- AlQuraishi, M. (2021). Machine Learning in Protein Structure Prediction. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 65 (1), 1–8. <https://doi:10.1016/j.cbpa.2021.04.005>
- Eisenberg, M. (2021). Artificial Intelligence Proves its Protein-Folding Power. *Nature* 599 (7886), 706–708. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03499-y>
- Segler, M. H. S., Preuss, M., and Waller, M. P. (2018). Planning Chemical Syntheses with Deep Neural Networks and Symbolic AI. *Nature* 555 (7698), 604–610. doi:10.1038/nature25978
- Coley, C. W., Thomas, D. A., Lummiss, J. A. M., Jaworski, J. N., Breen, C. P., and Schultz, V. (2019). A Robotic Platform for Flow Synthesis of Organic Compounds Informed by AI Planning. *Science* 365 (6453), eaax1566. doi:10.1126/science.aax1566
- Blaschke, T., Arús-Pous, J., Chen, H., Margreitter, C., Tyrchan, C., Engkvist, O., et al. (2020). REINVENT 2.0: An AI Tool for De Novo Drug Design. *J. Chem Inf. Model.* 60 (12), 5918–5922. doi:10.1021/acs.jcim.0c00915
- Kotsias, P. C., Arús-Pous, J., Chen, H., Engkvist, O., Tyrchan, C., and Bjerrum, E. J. (2020). Direct Steering of De Novo Molecular Generation with Descriptor Conditional Recurrent Neural Networks. *Nat. Mach. Intell.* 2 (1), 254–265. doi:10.1038/s42256-020-0174-5
- Struble, T. J., Alvarez, J. C., Brown, S. P., Chytil, M., Cisar, J., DesJarlais, R. L., et al. (2020). Current and Future Roles of Artificial Intelligence in Medicinal Chemistry Synthesis. *J. Med. Chem.* 63 (16), 8667–8682. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b02120
- Tong, X., Liu, X., Tan, X., Li, X., Jiang, J., Xiong, Z., et al. (2021). Generative Models for De Novo Drug Design. *J. Med. Chem.* 64 (19), 14011–14027. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00927
- Thomas Blaschke, Jurgen Bajorath Fine-tuning of a generative neural network for designing multi-target compounds *Journal of Computer-Aided Molecular*

- Design (2022) 36:363–371 <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00392-8>
23. Bajorath, J., Kearnes, S., Walters, W. P., Meanwell, N. A., Georg, G. I., and Wang, S. (2020). Artificial Intelligence in Drug Discovery: Into the Great Wide Open. *J. Med. Chem.* 63 (16), 8651–8652. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01077
  24. Skinnider, M. A., Stacey, R. G., Wishart, D. S., and Foster, L. J. (2021). Chemical Language Models Enable Navigation in Sparsely Populated Chemical Space. *Nat. Mach. Intell.* 3 (9), 759–770. doi:10.1038/s42256-021-00368-1
  25. Baskin, I. I. (2019). Is One-Shot Learning a Viable Option in Drug Discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 14 (7), 601–603. doi:10.1080/17460441.2019.1593368
  26. Ding, X., Cui, R., Yu, J., Liu, T., Zhu, T., Wang, D., et al. (2021). Active Learning for Drug Design: A Case Study on the Plasma Exposure of Orally Administered Drugs. *J. Med. Chem.* 64 (22), 16838–16853. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c01683
  27. Stanley, M., Bronskill, J. F., Maziarz, K., Misztela, H., Lanini, J., Segler, M., et al. (2021). “FS-mol: A Few-Shot Learning Dataset of Molecules,” in 35th Conference on Neural Information Processing Systems (NeurIPS 2021) <https://openreview.net/pdf>
  28. Carl Edwards, Tuan Lai, Kevin Ros, Garrett Honke, Kyunghyun Cho, Heng Ji Translation between Molecules and Natural Language arXiv:2204.11817v3 [cs.CL] 3 Nov 2022.
  29. Fisher, A., Rudin, C., and Dominici, F. (2019). All Models Are Wrong, but Many Are Useful: Learning a Variable’s Importance by Studying an Entire Class of Prediction Models Simultaneously. *J. Mach. Learn. Res.* 20, 1–81. <http://jmlr.csail.mit.edu/papers/volume20/18-760/18-760.pdf>.
  30. Murdoch, W. J., Singh, C., Kumbier, K., Abbasi-Asl, R., and Yu, B. (2019). Definitions, Methods, and Applications in Interpretable Machine Learning. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 116 (44), 22071–22080. doi:10.1073/pnas.1900654116
  31. Lundberg, S. M., Erion, G., Chen, H., DeGrave, A., Prutkin, J. M., Nair, B., et al. (2020). From Local Explanations to Global Understanding with Explainable AI for Trees. *Nat. Mach. Intell.* 2 (1), 56–67. doi:10.1038/s42256-019-0138-9
  32. Matveieva, M., and Polishchuk, P. (2021). Benchmarks for Interpretation of QSAR Models. *J. Cheminf.* 13 (1), 41. doi:10.1186/s13321-021-00519-x
  33. Rodríguez-Pérez, R., and Bajorath, J. (2021). Chemistry-Centric Explanation of Machine Learning Models. *Artif. Intell. Life Sci.* 1 (1), 100009. doi:10.1016/j.aillsci.2021.100009
-

УДК:616.612.017

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ НА ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ашурова Ф.К.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### ХУЛОСА

**Тадқиқотнинг мақсади:** ер бағирлаган темиртикан ўти қуруқ экстрактининг (ЕТЎҚЭ) ўткир токсик гепатит шароитида иммун статусга таъсирини ўрганиши.

**Материал ва тадқиқот усуллари.** Бизнинг тадқиқот объектими ЕТЎҚЭ бўлди. Тажрибада оғирлиги 20-22 г бўлган ҳар иккала жинсдаги 40 та оқ сичқонлардан фойдаланилди. Иммуностимуловчи фаоллигини баҳолаш учун дори воситасини ҳужайра ва гуморал иммунитетга таъсири ўрганилди.

**Натижалар.** Олинган маълумотларга асосланиб, ЕТЎҚЭ ўткир токсик гепатит чақирилган сичқонларда кучсизланган иммунитет тизими фаолиятини қайта тиклайди деган хулосага келиш мумкин.

**Калим сўзлар:** Ер бағирлаган темиртикан ўти қуруқ экстракти, Трибестан, ўткир токсик гепатит, иммун ҳужайралар, иммуностимуловчи фаоллик.

Исследования по обнаружению новых источников эффективных и безопасных лекарственных препаратов растительного происхождения является актуальной задачей. Одним из перспективных видов лекарственного растительного сырья является трава якорцев стелющихся - *Tribulus terrestris* L. Произрастают в степной и полупустынной зонах Средней Азии, в Казахстане, Узбекистане, Таджикистане, Дагестане, Азербайджане, в странах Ближнего и Среднего Востока. Данный вид является сорным растением. Трава якорцев стелющихся обладает гиполипидемическим, общетонизирующим, обезболивающим, противовоспалительным и мочегонным действием. Используется для стимуляции функции половых желез, лечения андрологических заболеваний, способствует естественному производству тестостерона, а также стимулирует секрецию желудочного сока и усиливает перистальтику кишечника. Богатый химический состав сырья является основой для создания перспективных растительных препаратов, обогащенных сапонинами и флавоноидами. Для результативности применения лекарственных средств важно выявить видовую принадлежность исходного сырья, провести высококачественную и количественную оценку содержания в нем весьма перспективных групп биологически активных веществ, обуславливающих фармакологическое действие [1,2,3]. Однако,

### SUMMARY

**The aim of the study** was to study the effect of *Tribulus terrestris* dry extract (TTDE) on the immune status in acute toxic hepatitis.

**Materials and methods.** Our object of study was TTDE. In the experiment, 40 white outbred mice of both sexes weighing 20-22 g were used. To assess the immunostimulating activity, the effect of the drug on cellular and humoral immunity was studied.

**Results.** Based on the data obtained, it can be concluded that TTDE has the ability to restore the immune status in mice with acute toxic hepatitis.

**Keywords:** dry extract of *Tribulus terrestris*, Tribestan, acute toxic hepatitis, immune cells, immunostimulating activity.

трава якорцев стелющихся содержит комплекс биологически активных веществ (стероидные сапонины: диосцин, протодиосцин, трибестин, прототрибестин, метилпрототрибестин, метилпротодиосцин, псевдопротодиосцин, трибулозин и др., флавоноиды, фенол - карбоновые кислоты, алкалоиды, каротиноиды, высшие жирные кислоты), поэтому, исходя из путей использования сырья, необходимо дополнить оценку качества сырья по установлению содержания экстрактивных веществ и суммы флавоноидов. В связи с этим иммунологические исследования травы якорцев стелющихся актуальны.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей влияния сухого экстракта якорцев стелющихся (СЭЯС) на иммунный статус при остром токсическом гепатите.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах были использованы 40 белых беспородных мышей обоего пола массой 20-22 г. Содержание животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986). Животные имели свободный доступ к воде и пище.

Острый токсический гепатит (ОТГ) был вызван, согласно протоколу, с помощью четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>), который вводили мышам ежедневно

в течение 3-х дней подкожно в бедренную часть по 0,200 мкл в виде 20% масляного раствора. В день последнего введения гепатотропного яда  $CCl_4$  мышей внутрибрюшинно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе  $2 \times 10^8$ /мышь.

Животные были разделены на 5 групп по 8 голов: 1-ая контрольная группа была иммунизирована ЭБ; 2-ой группе с ОТГ вводили суспензию ЭБ; 3-ей группе с ОТГ однократно вводили ЭБ, а также в течение 3-х дней вводили СЭЯС в дозе 100,0 мг/кг; 4-ой группе мышей с ОТГ также однократно вводили ЭБ, и в течение 3-х дней мыши данной группы получали СЭЯС в дозе 150,0 мг/кг; 5-ая группа мышей с ОТГ была иммунизирована ЭБ, а также в течение 3-х дней получала Трибестан в дозировке 200,0 мг/кг.

На 5-е сутки после иммунизации ЭБ мышей забивали и определяли число антителообразующих клеток (АОК) в селезенках по Erne N.K. и Nordin A.A. (1963) [4]. Число АОК рассчитывали на весь орган (абсолютный показатель) и на 106 клеток селезенки (относительный показатель). Подсчитывали общее количество ядросодержащих клеток селезенки (ЯКСК). В центральных (тимус, костный мозг) и периферических (брыжеечные лимфатические узлы) органах иммунитета подсчитывали общее количество ядросодержащих клеток. В периферической крови иммунизированных мышей определяли титр антител к ЭБ, количество эритроцитов и лейкоцитов. Для обработки массива цифровых данных применялась стандартная компьютерная программа Microsoft Office Excel. Обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента. Различия средних величин считали достоверными

при уровне значимости  $P < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных лабораторных исследований.

Полученные данные по изучению особенностей влияния СЭЯС и Трибестана на число АОК в селезенке и число ЯКСК у мышей с ОТГ отображены ниже, в таблице 3.

Согласно результатам, в группе контроля у интактных животных образовалось  $5365,3 \pm 310,7$  АОК при расчете на всю селезенку. При ОТГ формируется глубокий вторичный иммунодефицит: число АОК составило  $914,0 \pm 54,9$ , что в 5,87 раза меньше, чем у интактных животных. У мышей с ОТГ, получавших СЭЯС в дозе 100,0 мг/кг, число АОК на селезенку по сравнению с иммунодефицитной группой достоверно значимо повысилось в 2,12 раза ( $1945,0 \pm 113,4$ ). Установлено, что выше примененный препарат при дозировке 150,0 мг/кг увеличил число АОК на всю селезенку в 1,61 раза ( $1475,0 \pm 106,1$ ). Выявленная стимулирующая активность СЭЯС при дозировке 100,0 мг/кг значимо превосходила таковую в дозе 150,0 мг/кг. Препарат сравнения Трибестан повышал иммунный ответ к ЭБ у мышей с ОТГ в 1,97 раза ( $1800,0 \pm 103,8$  АОК).

Установлено, что у мышей с ОТГ в контрольной группе количество АОК равно  $33,4 \pm 1,7$  при расчете АОК на 1 млн. спленоцитов, а у мышей с патологией печени данный показатель уменьшился в 3,79 раза ( $8,8 \pm 0,5$ ) ( $P < 0,05$ ). В группах животных с ОТГ, получавших СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг, число АОК на 1 млн. клеток селезенки значимо возрастает в 1,77 ( $15,6 \pm 0,8$ ) ( $P < 0,05$ ) и в 1,43 раза ( $12,6 \pm 0,9$ ) ( $P < 0,05$ ) соответственно (таб.1).

Таблица 1

Влияние СЭЯС на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей с ОТГ ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

| Группа             | Доза, мг/кг | Количество ЯКСК $\times 106$ | ИС    | Количество АОК на       |       |                      |       |
|--------------------|-------------|------------------------------|-------|-------------------------|-------|----------------------|-------|
|                    |             |                              |       | Селезенку               | ИС    | 106 клеток селезенки | ИС    |
| 1. контроль        | -           | 180, $\pm 4,0$               | -     | 5365,3 $\pm 310,7$      | -     | 33,4 $\pm 1,7$       | -     |
| 2. ОТГ             | -           | 115,6 $\pm 2,6^*$            | -1,56 | 914,0 $\pm 54,9^*$      | -5,87 | 8,8 $\pm 0,5^*$      | -3,79 |
| 3. ОТГ + СЭЯС      | 100,0       | 138,0 $\pm 2,9^{**}$         | +1,20 | 1945,8 $\pm 113,4^{**}$ | +2,12 | 15,6 $\pm 0,8^{**}$  | +1,77 |
| 4. ОТГ + СЭЯС      | 150,0       | 135,7 $\pm 2,8^{**}$         | +1,18 | 1475,0 $\pm 106,1^{**}$ | +1,61 | 12,6 $\pm 0,9^{**}$  | +1,43 |
| 5. ОТГ + Трибестан | 200,0       | 139,1 $\pm 2,9^{**}$         | +1,21 | 1800,0 $\pm 103,8^{**}$ | +1,97 | 14,9 $\pm 0,8^{**}$  | +1,69 |

Примечание: АОК - антителообразующие клетки, ЯКСК - ядросодержащие клетки селезенки, ИС - индекс соотношения, (-) - по отношению к 1 гр., (+) - по отношению ко 2 гр., \* - достоверно к 1 гр., \*\* - достоверно ко 2 гр.

Как и при расчете АОК на всю селезенку активность СЭЯС в дозе 100,0 мг/кг достоверно выше, чем при дозе 150,0 мг/кг. Трибестан в 1,69 раза ( $14,9 \pm 0,8$ ) ( $P < 0,05$ ) повышал число АОК в расчете на 1 млн. клеток селезенки.

Таким образом, установлено, что изученные рас-

чительные средства обладают способностью повышать число АОК в селезенке мышей с ОТГ.

Как видно из таблицы 1, общее число ЯКСК в контроле равно  $180,9 \pm 4,0 \times 10^6$ , а у мышей с ОТГ их уровень снижается в 1,56 раза ( $115,6 \pm 2,6 \times 10^6$ ). У мышей с ОТГ, получавших СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0



мг/кг, число ЯСКС по сравнению с предыдущей группой повышается соответственно в 1,20 и 1,18 раза ( $p < 0,05$ ). Трибестан повышает данный показатель в 1,21 раза.

Выявлено, что изученные средства у мышей с ОТГ способны существенно повышать и стимулировать

иммунный ответ к ЭБ и число ЯСКС.

Следующим этапом было изучение влияния растительных средств на титр антител к ЭБ в периферической крови у мышей с ОТГ (табл.2). На 4 сутки после иммунизации титр антител к ЭБ в контрольной группе составлял  $4,9 \pm 0,3$ .

Таблица 2

**Влияние СЭЯС на титр антител к эритроцитам барана в сыворотке крови мышей с ОТГ ( $M \pm m, n=8$ )**

| Группа             | Доза, мг/кг | Титр антител ( $\log_2$ ) | ИС    |
|--------------------|-------------|---------------------------|-------|
| 1. контроль        | -           | $4,9 \pm 0,3$             | -     |
| 2. ОТГ             | -           | $2,1 \pm 0,1^*$           | -2,33 |
| 3. ОТГ + СЭЯС      | 100,0       | $3,2 \pm 0,2^{**}$        | +1,52 |
| 4. ОТГ + СЭЯС      | 150,0       | $2,8 \pm 0,2^{**}$        | +1,33 |
| 5. ОТГ + Трибестан | 200,0       | $3,0 \pm 0,1^{**}$        | +1,42 |

Примечание: ИС - индекс соотношения, (-) - по отношению к 1 гр., (+) - по отношению к 2 гр., \* - достоверно к 1 гр., \*\* - достоверно к 2 гр.

В процессе формирования ОТГ титр антител к ЭБ по сравнению с контролем снизился в 2,33 раза ( $2,1 \pm 0,1$ ). При введении мышам с ОТГ СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг титр антител к ЭБ в крови достоверно значимо повысился в 1,52 ( $3,2 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,05$ ) и 1,33 ( $2,8 \pm 0,2$ ) ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. Трибестан повышал титр антител к ЭБ у животных с ОТГ в 1,42 раза ( $3,0 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изученные растительные средства в одинаковой степени способны повышать титр антител к ЭБ в периферической крови у мышей с ОТГ.

Далее было изучено влияние растительных средств на общее число клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатиче-

ские узлы) органах иммунной системы мышей с ОТГ (табл.3).

Установлено, что у мышей контрольной группы в тимусе зарегистрировано  $45,2 \pm 1,7 \times 10^6$  клеток, а у животных с ОТГ их число уменьшается в 2,15 раза ( $21,0 \pm 0,9 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ). В группах мышей с патологией печени, получавших СЭЯС при дозировке 100,0 и 150,0 мг/кг, число тимоцитов достоверно повысилось соответственно в 1,43 раза ( $30,1 \pm 1,2 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ) и 1,29 раза ( $27,2 \pm 0,8 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что Трибестан повысил число тимоцитов в 1,39 раза ( $29,3 \pm 1,3 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, изученные средства обладают способностью повышать общее число клеток в тимусе мышей с ОТГ.

Таблица 3

**Влияние СЭЯС на количество клеток в центральных и периферических органах иммунитета у мышей с ОТГ ( $M \pm m, n=8$ )**

| Группа             | Доза, мг/кг | Клетки тимуса $\times 10^6$ | ИС    | Клетки костного мозга $\times 10^6$ | ИС    | Клетки лимф. узлов $\times 10^6$ | ИС    |
|--------------------|-------------|-----------------------------|-------|-------------------------------------|-------|----------------------------------|-------|
| 1. контроль        | -           | $45,2 \pm 1,7$              | -     | $12,8 \pm 0,4$                      | -     | $27,1 \pm 1,1$                   | -     |
| 2. ОТГ             | -           | $21,0 \pm 0,9^*$            | -2,15 | $7,2 \pm 0,2^*$                     | -1,78 | $16,2 \pm 0,4^*$                 | -1,67 |
| 3. ОТГ + СЭЯС      | 100,0       | $30,1 \pm 1,2^{**}$         | +1,43 | $9,4 \pm 0,2^{**}$                  | +1,30 | $22,4 \pm 0,6^{**}$              | +1,38 |
| 4. ОТГ + СЭЯС      | 150,0       | $27,2 \pm 0,8^{**}$         | +1,29 | $9,0 \pm 0,2^{**}$                  | +1,25 | $20,1 \pm 0,5^{**}$              | +1,24 |
| 5. ОТГ + Трибестан | 200,0       | $29,3 \pm 1,3^{**}$         | +1,39 | $9,2 \pm 0,2^{**}$                  | +1,27 | $21,0 \pm 0,5^{**}$              | +1,29 |

Примечание: ИС - индекс соотношения, (-) - по отношению к 1 гр., (+) - по отношению к 2 гр., \* - достоверно к 1 гр., \*\* - достоверно к 2 гр.

Аналогичные данные были получены при изучении действия растительных средств на общее количество клеток в костном мозге животных с ОТГ. В контрольной группе число клеток в костном мозге составило  $12,8 \pm 0,4 \times 10^6$ , а у мышей с ОТГ их число достоверно уменьшилось в 1,78 раза ( $7,2 \pm 0,2 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ). Также было определено, что у животных с ОТГ, получавших СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг, число клеток в костном мозге достоверно повысилось в 1,30 раза ( $9,4 \pm 0,2 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ )

и в 1,25 раза ( $9,0 \pm 0,2 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следовательно, при патологии печени костный мозг, как и тимус, оказался чувствительным к стимулирующему действию СЭЯС.

Согласно данным, приведенным в таблице 3, общее число клеток в лимфатических узлах мышей контрольной группы было равно  $27,1 \pm 1,1 \times 10^6$ , а у мышей с ОТГ их число уменьшилось в 1,67 раза ( $16,2 \pm 0,4 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ). В группах мышей с ОТГ, получавших СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг, число

клеток в лимфатических узлах достоверно повысилось в 1,38 ( $p < 0,05$ ) и 1,24 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. Стимулирующая активность СЭЯС в дозе 100,0 мг/кг достоверно выше, чем у СЭЯС в дозе 150,0 мг/кг и Трибестана. Трибестан в 1,29 раза ( $21,0 \pm 0,5 \times 10^6$ ) ( $p < 0,05$ ) повысил число клеток в лимфатических узлах у мышей с ОТГ.

Таким образом, установлено, что изученные СЭЯС и Трибестан повышают число клеток в тимусе, костном мозге и лимфатических узлах у мышей с ОТГ.

Далее изучен эффект растительных средств на число эритроцитов и лейкоцитов в крови мышей с ОТГ (табл.4). У мышей с патологией печени число эритроцитов в крови уменьшается в 1,88 раза

( $6,4 \pm 0,2 \times 10^9$ /мл – контроль,  $3,4 \pm 0,1 \times 10^9$ /мл – ОТГ). Установлено, что у мышей ОТГ, получавших СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг число эритроцитов достоверно повышается соответственно в 1,41 и 1,23 раза, а препарат сравнения Трибестан в 1,32 раза повышает данный показатель.

Установлено, что в контроле число лейкоцитов равно  $8,5 \pm 0,3 \times 10^6$ /мл, а у мышей с ОТГ - в 2,0 раза меньше ( $4,3 \pm 0,1 \times 10^6$ /мл). У мышей с ОТГ, получавших СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг, число лейкоцитов достоверно повышается соответственно в 1,37 раза ( $5,9 \pm 0,2 \times 10^6$ /мл) и 1,30 раза ( $5,6 \pm 0,2 \times 10^6$ /мл). Трибестан в 1,35 раза повышает число лейкоцитов у мышей с ОТГ.

Таблица 4

**Влияние СЭЯС на количество эритроцитов и лейкоцитов в крови у мышей с ОТГ ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

| Группа             | Доза, мг/кг | Эритроциты $\times 10^9$ /мл | ИС    | Лейкоциты $\times 10^6$ /мл | ИС    |
|--------------------|-------------|------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| 1. контроль        | -           | $6,4 \pm 0,2$                | -     | $8,5 \pm 0,3$               | -     |
| 2. ОТГ             | -           | $3,4 \pm 0,1^*$              | -1,88 | $4,3 \pm 0,1^*$             | -2,0  |
| 3. ОТГ + СЭЯС      | 100,0       | $4,8 \pm 0,1^{**}$           | +1,41 | $5,9 \pm 0,2^{**}$          | +1,37 |
| 4. ОТГ + СЭЯС      | 150,0       | $4,2 \pm 0,1^{**}$           | +1,23 | $5,6 \pm 0,2^{**}$          | +1,30 |
| 5. ОТГ + Трибестан | 200,0       | $4,5 \pm 0,2^{**}$           | +1,32 | $5,8 \pm 0,1^{**}$          | +1,35 |

Примечание: ИС - индекс соотношения, (-) - по отношению к 1 гр., (+) - по отношению к 2 гр., \* - достоверно к 1 гр., \*\* - достоверно к 2 гр.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что СЭЯС обладает способностью повышать число эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови у мышей с ОТГ.

#### ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что СЭЯС в дозах 100,0 и 150,0 мг/кг восстанавливает вторичный иммунодефицит у мышей с ОТГ: число АОК на всю селезенку повышается в 1,61-2,12 раза; количество АОК на 1 млн. спленоцитов повышается в 1,43-1,77 раза; титр антител к ЭБ в крови возрастает в 1,33-1,52 раза.

2. Определено, что СЭЯС достоверно повышает количество клеток в органах иммунитета у мышей с ОТГ: в тимусе – в 1,29-1,43 раза, в костном мозге – в 1,25-1,30 раза, в лимфатических узлах – в 1,24-1,38 раза.

3. Выявлено, что СЭЯС повышает количество эритроцитов (в 1,23-1,41 раза) и лейкоцитов (в 1,30-1,37 раза) у мышей с ОТГ.

4. Экспериментально установлено позитивное влияние СЭЯС на популяцию АОК в селезенке мышей, титр антител к ЭБ, общее количество клеток в органах иммунной системы, количество эритроцитов

и лейкоцитов в крови животных с ОТГ, что равнозначно применению Трибестана.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арипова Т.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Жапоров О.К. и др. Способ получения лекарственного средства, обладающего иммуностимулирующей активностью: Патент на изобретение РУз № IAP 05482 от 05.09.2017 г.
2. АффуфАбдулкаримБашир. Фармакогностическое исследование якорцев стелющихся *Tribullis terrestris* L., произрастающих в России, сопредельных государствах и Сирийской Арабской Республике: Дисс. ... канд.биол.наук. – Пермь. – 2020. – С. 247
3. Р.В. Петров и др. Методические материалы по экспериментальному (фармакологическому) и клиническому испытанию иммуномодулирующего действия фармакологических средств. – М. – 1984.
4. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque formation in agar by single antibody-producing cells // Science. – 1963 – Vol.- 140. – P.405-407.

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.379-008.64

### **ЗНАЧЕНИЕ ОПРОСНИКА WHOQOL-BREF И НЕЙРОМАРКЕРА BDNF У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА**

Холиков А.Ю., Урманова Ю.М., Хайдарова Р.Т., Касимова С.А., Джурраева А.Ш., Шамансурова З.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова МЗ РУз,

Ташкентский педиатрический медицинский институт,

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз, Андижанский государственный медицинский институт

#### XULOSA

*Tadqiqot maqsadi* surunkali buyrak kasalligi bilan asoratlangan 2-toifa qandli diabet bilan ogʻrigan va gemodializ dasturini qabul qiluvchi bemorlarda hayot sifati va miyadan kelib chiqadigan neyrotrofik omil BDNF koʻrsatkichlarini oʻrganish edi.

*Tadqiqot material va usullari.* Tadqiqotda 2-toifa qandli diabet bilan ogʻrigan, surunkali buyrak etishmovchiligi 5-bosqich boʻlgan, gemodializ dasturida boʻlgan 117 bemor (57 ayol va 60 erkak) ishtirok etdi. Barcha bemorlar umumiy klinik biokimyoviy, gormonal qon testlari, qondagi BDNF, ichki organlarning ultratovush tekshiruvi, boshning asosiy arteriyalarining dopplerografiyasi, tor mutaxassislarining maslahatlarini oʻz ichiga olgan tadqiqotlar oʻtkazdilar. Biz gemodializ oldidan va davolanish vaqtida bemorlarning hayot sifati JSS Tning hayot sifati boʻyicha qisqacha soʻrovnomasi (WHOQOL-BREF) va Hamilton depressiya shkalasi yordamida baholadik.

*Natijalar va muhokama.* Bizning tadqiqotimizda 2-toifa diabet bilan ogʻrigan bemorlarning zardobidagi BDNF darajasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada pasayadi, chunki CCI darajasi oshadi. WHOQOL-BREF va laboratoriya va instrumental koʻrsatkichlar oʻrtasidagi muhim korrelyatsiya aniqlandi. Kasallikning davomiyligi, ochlikdagi glikemiya darajasi, glyukozalangan gemoglobin darajasi, qondagi BDNF, carotid va vertebral arteriyalarda qon oqimining tezligi bilan bogʻliqlik aniqlandi. Nazorat bilan solishtirganda Gamilton shkalasi qiymatlarida sezilarli farqlar bemorlarning barcha guruhlarida ( $p < 0,05$ ) va koʻproq darajada 3 grda aniqlandi ( $p < 0,01$ ). Shunday qilib, SCI darajasi oshganisayin, hayot sifatining yomonlashuvi fonida qonda BDNF ning sezilarli pasayishi kuzatildi.

#### SUMMARY

*The aim of the study* was to study the indicators of quality of life and brain-derived neurotrophic factor BDNF in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by chronic kidney disease and receiving program hemodialysis.

*Material and methods of research:* The study involved 117 patients (57 women and 60 men) suffering from type 2 diabetes mellitus, with chronic renal failure of the 5th stage, who were on program hemodialysis. All patients underwent studies that included general clinical biochemical, hormonal blood tests, BDNF in the blood, ultrasound of internal organs, dopplerography of the main arteries of the head, consultations of narrow specialists. We assessed patients' quality of life before hemodialysis and during treatment using the WHO Brief Questionnaire for Quality of Life (WHOQOL-BREF) and the Hamilton Depression Scale.

*Results and discussion.* In our study, the serum levels of BDNF in the groups of patients with type 2 diabetes significantly decrease in comparison with the control group as the degree of CCI increases. Significant correlations between WHOQOL-BREF and laboratory and instrumental indicators were revealed. A correlation was found with the duration of the disease, fasting glycemia levels, the level of glycated hemoglobin, BDNF in the blood, blood flow velocity in the carotid and vertebral arteries. Significant differences in the values of the Hamilton scale compared with the control were found in all groups of patients ( $p < 0.05$ ) and to a greater extent in 3 gr. ( $p < 0.01$ ). So, as the degree of CCI increased, a significant decrease in BDNF in the blood was observed against the background of a deterioration in the quality of life.

**Xulosa.** WHOQOL-BREF dastur gemodializ bo'yicha KKD bilan 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatini aniqlash uchun eng sezgir va information anketadir. 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda qon zardobidagi BDNF darajasi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada pasayadi, chunki surunkali miyayarim ishemiyasi darajasi oshadi va gemodializ dasturida 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda insult rivojlanishi uchun ishonchli prognostic mezon bo'lib xizmat qilishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** 2-toifa qandli diabet, dasturli gemodializ, qon BDNF neyromarker, hayot sifati, WHOQOL-BREF so'rovnomasi.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) представляет собой глобальную проблему здравоохранения ввиду неуклонно растущей распространенности, высокими социальными потерями и смертностью [1, 2]. Поражение головного мозга (ГМ) считается наиболее частым и опасным осложнением сахарного диабета и характеризуется множеством клинических проявлений. Это обусловлено поражением как центральных, так и периферических структур ГМ.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является неизбежным и естественным исходом большинства нефропатий независимо от их природы, в том числе и при СД 2 типа [3,4]. В последние годы повсеместно отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих ХБП: от 100 до 600 человек на 1 млн взрослого населения [5-8].

Во всем мире возрастает интерес к применению общих инструментов раннего выявления цереброваскулярных осложнений путем оценки качества жизни (КЖ) при широком спектре заболеваний и различных состояниях. Особое внимание привлекают простые и доступные инструменты исследования, в том числе опросник WHOQOL-BREF. [9,10]. В литературных данных имеются лишь единичные упоминания, посвященные изучению данного вопроса у больных, страдающих ХБП и получающих гемодиализ.

Исследования биомаркеров для диагностики различных поражений ГМ ведутся уже более 20 лет, но в настоящее время идеальный биомаркер так и не найден. Среди биохимических маркеров активно исследуется определение уровня нейроспецифических белков. У больных с СД 2 типа, находящихся на программном гемодиализе, также этот вопрос является актуальным ввиду частых сосудистых цереброваскулярных осложнений. Данных по изучению данного аспекта представлено мало.

Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF) – один из наиболее охарактеризованных представителей семейства нейротрофинов. Ему в последние годы уделяется пристальное внимание, так как он является одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов, а снижение содержания BDNF является

**Conclusions.** The WHOQOL-BREF questionnaire is the most sensitive and informative for determining the quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus with CKD on program hemodialysis. Serum levels of BDNF in groups of patients with type 2 diabetes significantly decrease in comparison with the control group as the degree of chronic cerebral ischemia increases and can serve as a reliable prognostic criterion for the development of stroke in patients with type 2 diabetes on program hemodialysis.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, program hemodialysis, blood BDNF neuromarker, quality of life, WHOQOL-BREF questionnaire.

общим механизмом, лежащим в основе развития различных нейродегенеративных заболеваний.

Вместе с тем, данный биомаркер получил свое применение только в работах по диабетической нейропатии (ДНП). Вместе с тем, имеется ряд исследований BDNF при ишемии мозга, нейродегенеративных заболеваниях, при диабетической ретинопатии и травмах. Уровни BDNF в этих случаях снижались по мере ухудшения самочувствия пациента и усугублении тяжести патологии [12,13].

**Цель исследования:** изучить значение показателей качества жизни и BDNF у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным хронической почечной недостаточностью (ХПН) и получающих программный гемодиализ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено клиническое одноцентровое когортное исследование. Было обследовано 117 пациентов, страдающих СД 2 типа в комбинации с ХПН V ст. и находившихся на программном гемодиализе. В исследование было включено 57 женщин и 60 мужчин. Средний возраст мужчин составил 68±4.2 лет, а женщин – 64±5.6 лет. 20 больных соответствующего возраста составили группу контроля. Число сеансов гемодиализа у пациентов варьировало от 2 до 162.

Все пациенты прошли общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи и анализ мочи по Нечипоренко), биохимические исследования (определение уровня сахара крови, гликемический профиль, HbA1C, мочевины, креатинина, электролиты крови, липидный спектр, коагулограмма); гормональные исследования крови (С-пептид, инсулин, BDNF) лаборатории исследований РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз ЭКГ; УЗИ внутренних органов, доплерография магистральных артерий головы. При необходимости пациенты направлялись на дообследование рентгенологические, УЗИ внутренних и половых органов, консультация кардиолога, невролога, нефролога, окулиста, хирурга.

Качество жизни больных оценивали до гемодиализа и в динамике лечения с помощью Краткого Опросника ВОЗ по оценке качества жизни (WHOQOL-BREF) и шкалы депрессии Гамильтона.

Статистические расчеты проведены с исполь-

зованием пакетов программ Microsoft Excel-2007 и Statistica version 6.0, 2003. Для результатов исследования определяли среднее значение вариационного ряда (M) со стандартной ошибкой среднего значения (m)  $M \pm m$ . Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна-Уитни и Стьюденту.

По степени хронической ишемии мозга (ХИМ) больные были разделены на 3 группы:

I – 45 (38.5%) больных с диабетической нефропатией 5 стадии с ХИМ 1 степени;

II – 41 (35.0%) больных с диабетической нефропатией 5 стадии с ХИМ 2 степени;

III 31 (26.5%) больных с диабетической нефропатией 5 стадии с ХИМ 3 степени.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Возрастной анализ пациентов, страдающих СД 2 типа в комбинации с ХБП показал, что среди обследованных преобладали пациенты в возрастной категории от 60 до 74 лет, как среди мужчин (18 случаев), так и женщин (20 случаев) (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

| Возраст, лет                     | Число мужчин | Число женщин |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| 18-44 (молодой возраст)          | 11 (18.3%)   | 10 (17.5%)   |
| 45-59 (средний возраст)          | 21 (35.0%)   | 19(33.3%)    |
| 60-74 (пожилой возраст)          | 23 (38.3%)   | 20(35.0%)    |
| 75 и старше (старческий возраст) | 5 (8.3%)     | 6 (10.5%)    |
| Всего: n=117                     | 60 (51.3%)   | 57(48.7%)    |

Пациенты во время осмотра предъявляли различные жалобы, указывавшие на наличие ХИМ. Наиболее часто встречались такие жалобы как быстрая утомляемость – 63 (100%), головные боли – 58 больных (49,5%), головокружение – 43 (36,7%), шум в голове - 41 (35,0%), снижение памяти - 39 (33,3%), нарушение формулы сна – 33 (28,2%)%, боли в сердце – 27 (23,0)%, то есть эти жалобы наиболее харак-

терны для хронической сосудистой мозговой недостаточности и являлись доминирующими.

В таблице 2 представлена длительность получаемого программного анализа по группам. Как видно из таблицы 2, преобладающее число больных получали гемодиализ в течение до 1 года – 38 (32,5%) пациентов, а наименьшее число – до 6 и 7 лет (4/4пациентов соответственно).

Таблица 2

Длительность получаемого программного анализа по группам. (абс. числа и %).

| Длительность гемодиализа, лет       | Группы больных по степени ХИМ, абс. |                |                |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|
|                                     | 1 гр<br>n = 45                      | 2 гр<br>n = 41 | 3 гр<br>n = 31 |
| До 1 года, n = 38 (32,5%)           | 13 (28,8%)                          | 12(29,3%)      | 13(41,%)       |
| От 1 года до 2х лет, n = 25 (21,4%) | 10 (22,2%)                          | 9 (21,9%)      | 6 (19,3%)      |
| 2 года, n = 17 (14,5%)              | 6 (13,3%)                           | 6 (14,6%)      | 5 (16,1%)      |
| 3 года, n = 12 (10,3%)              | 4 (8,8%)                            | 5 (12,2%)      | 3 (9,7%)       |
| 4 года, n = 11 (9,4%)               | 5 (11,1%)                           | 4 (9,7%)       | 2 (6,4%)       |
| 5 лет, n = 6 (5,1%)                 | 2 (4,4%)                            | 2 (4,9 %)      | 2 (6,4%)       |
| 6 лет, n = 4 (3,4%)                 | 2 (4,4%)                            | 2 (4,9%)       | -              |
| 7 лет, n = 4 (3,4%)                 | 3 (6,6%)                            | 1 (2,4%)       | -              |

Примечание: в столбике % - дано процентное отношение больных от общего числа больных в группе

Следующим этапом работы было изучение качества жизни пациентов с помощью Краткого Опросника ВОЗ по оценке качества жизни (WHOQOL-BREF), что представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, во всех группах пациентов до проведения гемодиализа достоверно отличаются показатели качества жизни по опроснику WHOQOL-BREF по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). При этом компонент «Физическое и психологическое благополучие» был ниже у больных 3 группы, компонент

«Самовосприятие» был достоверно ниже у больных 3 группы ( $p < 0,05$ ). Такая же тенденция была выявлена относительно компонентов «Микросоциальная

поддержка» и «Социальное благополучие», которые также были достоверно ниже у больных 3 группы.

Суммарный балл первых 17-ти пунктов шкалы Гамильтона, который определяет тяжесть депрессивного расстройства, имеет следующую интерпретацию: 0-7 баллов – норма, 8-13 баллов – легкое депрессивное расстройство, 14-18 баллов – депрессивное расстройство средней степени тяжести 19-22 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени, более 23 баллов – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести. В таблице 4 даны результаты исследований.

Таблица 3

## Результаты краткого опросника ВОЗ по оценке качества жизни (WHOQOL-BREF) по группам

| № | Показатели                                | контроль | группа         |                |                | % к общему числу больных в группе |                |                |
|---|---|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------|
|   |   |          | 1 гр<br>n = 45 | 2 гр<br>n = 41 | 3 гр<br>n = 31 | 1 гр<br>n = 45                    | 2 гр<br>n = 41 | 3 гр<br>n = 31 |
| 1 | Физическое и психологическое благополучие | 50±7,6   | 19±2,3*        | 13±3,5*        | 12±1,2*        | 29%                               | 34%            | 37%            |
| 2 | Самовосприятие                            | 46±4,2   | 22±3,2*        | 14±1,2*        | 10±0,5*        | 40%                               | 13%            | 47%            |
| 3 | Микросоциальная поддержка                 | 39±0,6   | 11±0,6*        | 8±0,7*         | 4±0,2*         | 60%                               | 33%            | 7%             |
| 4 | Социальное благополучие                   | 58±5,7   | 33±5,7*        | 34±3,9*        | 15±0,2*        | 63%                               | 19%            | 18%            |

Примечание: \* - достоверность различий с контролем, где \* -  $p < 0,05$

Таблица 4

## Результаты шкалы депрессии Гамильтона по группам

| № | Нарушения   | Контроль | группа         |                |                | % к общему числу больных в группе |                |                |
|---|---|----------|----------------|----------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------|
|   |   |          | 1 гр<br>n = 45 | 2 гр<br>n = 41 | 3 гр<br>n = 31 | 1 гр<br>n = 45                    | 2 гр<br>n = 41 | 3 гр<br>n = 31 |
| 1 | легкое депрессивное расстройство                  | 5,4±0,3  | 9,5±0,6*       | 11,5±0,4*      | 13,2±0,3**     | 42%                               | 19%            | 39%            |
| 2 | депрессивное расстройство средней степени тяжести |          | 15,7±0,2*      | 17,2±0,9*      | 18,4±0,6**     | 41%                               | 17%            | 42%            |
| 3 | депрессивное расстройство тяжелой степени более   |          | 19,2±0,7*      | 18,5±0,3*      | 20,2±0,4**     | 7%                                | 37%            | 56%            |

Примечание: \* - достоверность различий с контролем, где \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$

Как видно из таблицы 4, у пациентов 3х групп были обнаружены различные нарушения эмоциональной сферы: легкое депрессивное расстройство доминировало у больных 1 гр – 42%, депрессивное расстройство средней степени тяжести было установлено в равной степени в 1 и 3 группах (41% и 42% соответственно), депрессивное расстройство тяжелой степени более часто встречалось у больных 3 гр.

– 56%.

Кроме того, была выявлена достоверность различий показателей шкалы Гамильтона по сравнению с контролем во всех группах больных ( $p < 0,05$ ) и в большей степени в 3 гр. ( $p < 0,01$ ).

В таблице 5 дан сравнительный анализ содержания мозгового нейротрофического фактора роста (BDNF) в сыворотке пациентов сравниваемых групп.

Таблица 5

## Сравнительный анализ содержания BDNF\* в сыворотке пациентов сравниваемых групп

| Показатель  | Исследуемые группы пациентов |          |           |            | Значение p |
|-------------|------------------------------|----------|-----------|------------|------------|
|             | Контроль                     | I группа | II группа | III группа |            |
| BDNF, нг/мл | 21.2±0.23                    | 9.02±3.9 | 7.17±1.02 | 2.12±0.28  | 0.001      |

\*в норме BDNF от 15 до 24 пг/мл

Как показано в таблице 5, сывороточные уровни BDNF в группах больных с СД 2 типа достоверно снижаются в сравнении с группой контроля по мере возрастания степени ХИМ.

Далее для оценки валидности опросника WHOQOL-BREF были выбраны наиболее значимые клинико-лабораторные и функциональные показатели:

- длительность болезни,
- уровни гликемии натощак,
- уровень гликированного гемоглобина,
- скорость кровотока в сонной артерии,
- скорость кровотока в позвоночной артерии.

Результаты расчетов корреляционной связи представлены в таблице 6.

**Корреляционная связь (R) значений краткого опросника ВОЗ WHOQOL-BREF с результатами исследований**

| Опросник    | Гликемия Натощак Ммоль/л | HbA1C %          | BDNF в крови, пг/мл | Длительность болезни, годы | Скорость кровотока в сонной артерии | Скорость кровотока в позвоночной артерии |
|-------------|--------------------------|------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|
| WHOQOL-BREF | 0.672<br>p=0.008         | 0.591<br>p=0.002 | 0.643<br>p=0.007    | 0.734 p=0.005              | 0.682 p=0.005                       | 0.766<br>p=0.006                         |

Как видно из таблицы 6, выявлены значимые корреляционные связи WHOQOL-BREF и лабораторно-инструментальных показателей. Обнаружена корреляционная связь с уровнем гликемии натощак, гликированного гемоглобина, BDNF в крови, длительностью болезни, скорости кровотока в сонной артерии, в позвоночной артерии.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Согласно ВОЗ, КЖ определяется как восприятие человеком своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, а также в отношении их целей, ожиданий, стандартов и проблем. [14].

В литературе имеется множество вопросников для изучения КЖ у пациентов с СД 2 с различными осложнениями. При этом, именно для пациентов с диабетической нефропатией и ХИМ специальных опросников до сих пор не разработано. Поэтому, изучив литературу, мы решили применить краткий опросник оценки КЖ WHOQOL-BREF.

Так, по данным многостранового исследования, включавшее Великобританию, Иран, и опубликованного в 2020 г., SF-36 и WHOQoL-BREF являются надежными инструментами для клинического и исследовательского использования. WHOQoL-BREF можно считать более подходящим для исследуемой популяции пациентов с СД 2 типа. [14].

Также в 2020 г были опубликованы результаты исследования по изучению качества жизни среди пациентов на гемодиализе и подвергнутых трансплантации почки в Непале: перекрестное исследование с использованием WHOQOL-BREF [15]. Авторы пришли к выводу, что общее качество жизни реципиентов почечного трансплантата было выше, чем у пациентов, находящихся на поддерживающем гемодиализе; это верно во всех четырех областях WHOQOL-BREF.

Результаты изучения КЖ в нашем исследовании свидетельствовали о снижении критики к собственному состоянию здоровья и о наличии пониженной самооценки в целом по вопроснику WHOQOL-BREF. При определении степени депрессии по шкале Гамильтона было выявлено, что у этих пациентов по мере возрастания степени ХИМ возрастала и степень депрессии [16].

Таким образом, изучение качества жизни пациентов с помощью Краткого Опросника ВОЗ по оценке качества жизни (WHOQOL-BREF) и шкалы депрессии Гамильтона в 3х группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа до проведения программного гемо-

диализа выявила значительное отставание вышеуказанных показателей качества жизни во всех группах больных. Эти статистические данные указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в динамике выполнения программного гемодиализа.

**ВЫВОДЫ**

1. Опросник для определения показателей качества жизни - WHOQOL-BREF является наиболее чувствительным и информативным для определения качества жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хронической болезнью почек

2. Сывороточные уровни BDNF в группах больных с сахарным диабетом 2 типа достоверно снижаются в сравнении с группой контроля по мере возрастания степени хронической ишемии мозга и могут служить надежным прогностическим критерием развития ухудшения мозгового дефицита (инсульта) у больных с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на программном гемодиализе.

3. Выявлены значимые корреляционные связи WHOQOL-BREF и лабораторно-инструментальных показателей. Обнаружена корреляционная связь с длительностью болезни, уровнем гликемии натощак, уровнем гликированного гемоглобина, BDNF в крови, скорости кровотока в сонной и позвоночной артерии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. /Эндокринология. Национальное руководство//г. Москва, 2009 г., стр. 597.
2. Кадырова И.А., Миндубаева Ф.А., Грижибовский А.М. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта // Экология человека. 2015. №10. С. 55-64.
3. Филимонова Т.А, Каракулова Ю.В.. Роль мозгового нейротрофического фактора в формировании синдрома диабетической стопы. Неврологический Вестник. Том L, выпуск 2. Казань, «Медицина», 2018, с.111-112.
4. Adriana Kubis-Kubiak , Aleksandra Dyba , Agnieszka Piwowar. The Interplay between Diabetes and Alzheimer's Disease-In the Hunt for Biomarkers.// Int J Mol Sci. 2020 Apr 15;21(8):2744. doi: 10.3390/ijms21082744.
5. Chenyang Qi , Xing Mao , Zhigang Zhang , Huijuan Wu .Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy //J Diabetes Res

- 2017;2017:8637138. doi: 10.1155/2017/8637138. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28316995 PMCID: PMC5337846 DOI: 10.1155/2017/8637138
6. Huan Yu , Hui Li, Xiaoqian Liu , Xiaoli Du Levels of serum S100B are associated with cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes //Aging (Albany NY) 2020 Feb 29;12(5):4193-4203.doi: 10.18632/aging.102873 Epub 2020 Feb 29. DOI: 10.18632/aging.102873
  7. Jiali Wang , Qianqian Han, Lijun Zhao, Junlin Zhang, et all. Identification of clinical predictors of diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes, with reference to disease course and outcome// Acta Diabetol. 2019 Aug;56(8):939-946. doi: 10.1007/s00592-019-01324-7. Epub 2019 Mar 29.
  8. Luca Zazzeroni 1, Gianandrea Pasquinelli 1, Eleonora Nanni 2, Valeria Cremonini 2, Ivan Rubbi 2 Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis Review Kidney Blood Press Res 2017;42(4):717-727. doi: 10.1159/000484115. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29049991 DOI: 10.1159/000484115
  9. Levey A.S., Coresh J., Balk E., Kausz A.T., Levin A., Steffes M.W., Hogg R.J., Perrone R.D., Lau J., Eknoyan G.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification // Ann Intern Med. – 2003. – V. 139, N. 2. – p. 137-47.
  10. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer A (2000) Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. Diabetes Res Clin Pract 50:203–212
  11. Филимонова Т.А. Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии//автореферат дисс на соиск уч степени к.м.н. по специальности 14.00.01 – нервные болезни, г Пермь, 2019 г, 25 стр
  12. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F., Garcez M.L., Zugno A.I. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer’s disease. // Aging Dis. 2015; 6 (5): 331-341. DOI: 10.14336/AD.2015.0825. PMID:26425388
  13. Irina V. Ostrova, Natalya V. Golubeva, Artem N. Kuzovlev, Arkady M. Prognostic Value and Therapeutic Potential of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Brain Injuries (Review)// GENERAL REANIMATOLOGY, 2019, 15; 1, pg 70-86, DOI:10.15360/1813-9779-2019-1-70-86
  14. Abbas Abbasi-Ghahramanloo,1 Mojtaba Soltani-Kermanshahi,2 Kamyar Mansori,3 Maryam Khazaei-Pool,4,5 Masoudreza Sohrabi,6 Hamid Reza Baradaran,7,8 Zahra Talebloo,9 and Ali Gholami1 Comparison of SF-36 and WHOQoL-BREF in Measuring Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes//Int J Gen Med. 2020; 13: 497–506. Published online 2020 Aug 11 doi: 10.2147/IJGM.S258953
  15. Kamal Ranabhat,1,2 Pratik Khanal,2 Shiva Raj Mishra,3 Anu Khanal,2 Sangita Tripathi,2 and Mahesh Raj Sigdel Health related quality of life among haemodialysis and kidney transplant recipients from Nepal: a cross sectional study using WHOQOL-BREF//BMC Nephrol 2020; 21: 433. Published online 2020 Oct 12. doi: 10.1186/s12882-020-02085-02
  16. Alisher Yusupovich Kholikov1., Yulduz Makhkamovna Urmanova2. “The meaning of questionnaires in assessing the quality of life of patients with type 2 diabetes on software hemodialysis”// The American Journal of Medical Sciences and Farmaceutical research, (ISSN – 2689-1026) Published: June 18, 2021 | Pages: 37-45 Doi: https://doi.org/10.37547/TAJMSPR/Volume03Issue06-06
-



## НЕЙРОХИРУРГИЯ

УДК: 616.831-006-08-053.2

### ШКАЛА ОЦЕНКИ СТАДИИ ДИСЛОКАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кариев Г.М., Хакимов М.Н., Мамадалиев А.Б.  
Республиканский специализированный медицинский центр нейрохирургии,  
Андижанский государственный медицинский институт

#### XULOSA

*Supratentorial miya shishlarida jarrohlik aralashuv hajmiga ko'rsatmalar ko'pincha dislokatsiya sindromining zo'ravonligi bilan belgilanadi, ammo bu patologik hodisaning darajasi yoki bosqichida consensus yo'q.*

**Maqsad** - o'z bemorlarimiz va adabiy ma'lumotlarimizni tahlil qilish orqali dislokatsion sindrom bosqichlarini baholash shkalasini taklif qilish.

**Materiallar va tadqiqot usullari.** Biz supratentorial miya shishi bo'lgan 95 bemorning ma'lumotlarini retrospektiv va prospektiv tarzda o'rgandik. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, biz supratentorial miya shishlarida dislokatsiya sindromi bosqichini aniqlash uchun o'z shkalamizni taklif qildik.

**Xulosa.** Taklif etilgan shkala Alf-Kronbahning juda yaxshi qiymatini (0,905) aniqladi va dislokatsion sindrom bosqichini baholash uchun ishlatilishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** dislokatsion sindrom, daraja, baholash shkalasi, supratentorial o'smalar.

#### SUMMARY

*Indications for the volume of surgical intervention in supratentorial brain tumors are often determined by the severity of the dislocation syndrome, but there is no consensus on the degree or stage of this pathological phenomenon.*

**Objective** - to propose a scale for assessing the stages of the dislocation syndrome, taking into account the analysis of our own material and literary data.

**Material and research methods.** We retrospectively and prospectively studied the data of 46 patients with supratentorial brain tumors. Based on these data, we have proposed our own scale for determining the stage of dislocation syndrome in supratentorial brain tumors.

**Conclusion.** The proposed scale revealed a very good value of Cronbach's Alpha = 0.905 and can be used to assess the stage of the dislocation syndrome.

**Keywords:** dislocation syndrome, stage, assessment scale, supratentorial tumors.

По определению множества авторов, дислокационный синдром – это комплекс признаков смещения большого мозга или мозжечка в анатомические внутричерепные щели и отверстия с последующим поражением ствола мозга [2].

Широкое признание получила схема клинического течения дислокационного синдрома, в которой с учетом угнетения сознания, стволовых рефлексов, двигательных нарушений и дыхания, течение аксиальной дислокации было разделено на раннюю диэнцефальную, среднемозговую стадию, стадию верхних и нижних отделов моста и стадию продолговатого мозга [3]. А при боковой, височно-тенториальной дислокации были выделены ранняя и поздняя стадии глазодвигательного нерва, стадии среднего мозга, верхних и нижних отделов моста, продолговатого мозга [4]. Но с учетом того, что локализация опухоли может быть любой, а в данной схеме к тому же не учитываются размеры внутричерепных анатомических резервов, данная классификация не всегда адекватно оценивает состояние больного [1].

**Цель исследования** – предложить шкалу оценки стадий дислокационного синдрома с учетом анализа собственного материала и литературных данных.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были ретроспективно изучены архивные данные 46 больных дислокационным синдромом при супратенториальной опухоли головного мозга. При этом мы опирались на следующие пункты:

1. Дислокационный синдром при опухолях головного мозга имеет свои особенности и различается от такового при травмах или нетравматических внутримозговых кровоизлияниях. Это обуславливает деление дислокационного синдрома на стадии, в отличие от травм или инсультов, где уместнее было бы деление на степени. В связи с этим мы посчитали необходимым подходить к дислокационному синдрому при супратенториальных опухолях головного мозга со стороны адаптационных свойств организма и выделили адаптированную, неадаптированную компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсиро-

ванную стадии дислокационного синдрома.

2. Огромное значение имеют внутрочерепные резервные пространства. Их истощением на фоне повышения внутрочерепного давления объясняются так называемые «апоплексические» или «инсультподобные» деюты доброкачественных опухолей головного мозга.

3. Следует уделить внимание направлению дислокации. Так, если при травмах головного мозга и нетравматических внутримозговых кровоизлияниях наблюдается боковая дислокация, то при супратенториальных

риальных поухолях, учитывая многообразие их локализации, направление смещения может быть любым и при выборе тактики лечения клинических проявлений необходимо учитывать, что размер опухоли не имеет первостепенного значения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на вышеуказанных моментах, предложенная шкала представлена в виде суммы баллов, учитывающих направление дислокации, внутрочерепные пространства и наиболее частые признаки дислокации (Рисунок 1.)

| Шкала оценки стадии дислокационного синдрома при супратенториальных опухолях головного мозга |                                     |                   |   |   |   |   |   |                      |  |  |                    |                     |   |   |                             |   |                             |           |
|--|-------------------------------------|-------------------|---|---|---|---|---|----------------------|--|--|--------------------|---------------------|---|---|-----------------------------|---|-----------------------------|-----------|
| Направление дислокации опухоли   | Внутричерепной анатомический резерв |                   | Сознание  |   | Дебит наружной локализации                        |   | Резерв зрительной фиксации                        |                      | Дислокация глазных яблок                     |  | Движения           |                     | Пупок АД                                      |   | Глазные дно                 |   |                             |           |
|  | Значение                            | Балл              | Значение  | Б   | Знач.   | Б   | Знач.   | Б                    | Знач.  | Б  | Знач.              | Б                   | Знач.   | Б   | Знач.                       | Б   |                             |           |
| Боковое, восточно-темпоральное смещение  | Большой                             | 3                 | Ясное   | 3   | Медленно прогресс. спящий (0-15 дней)             | 3   | Средняя норма / норма                             | 3                    | Сдвигается по команде                        | 4  | Движения сохранены | 3                   | Резкое  | 3   | Нормальное или ↑            | 4   | Нет дна                     | 3         |
|  | Средний                             | 2                 | Оглушение или кратковременная потеря сознания в рвотной | 4   | Быстро прогресс. спящий (14-7 дней)               | 2   | Амбликория слабая                                 | 4                    | ОЦР, ОВР сохранены, норма / расширены        | 3  | Контраст различим  | 4                   | Часть зрительной глубины вытеснена, интактной | 4   | Таким образом / норма или ↑ | 3   | Отсут. ДН                   | 2         |
|  | Минимальный                         | 1                 | Сопор   | 2   |   | Амбликория явн                                    | 3   | Амбликория явн       | 3  | ОЦР, ОВР не сохранены, норма / норма / норма | 2                  | Контр. Пупок        | 3   | Часть зрительной глубины вытеснена                            | 3                           | Брадикардия / норма или ↑                                     | 2                           | Застой ДН |
|  |                                     |                   | Умеренная кома  | 2   | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 2   | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 2                    | ОЦР, ОВР не сохранены, норма / норма / норма | 1  | Пупок атрофич.     | 2                   | Часть зрительной глубины вытеснена            | 2   | Таким образом / норма или ↑ | 1   | Таким образом / норма или ↑ | 1         |
| Глубокая кома  | 1                                   | Острый (2-6 дней) | 1   | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 1   | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 1   | ОЦР, ОВР отсутствуют | 1  | Пупок атрофич.                               | 1                  | Брадикардия / норма | 1   | Брадикардия / норма или нарушение ритма САД ниже 60 мм рт.ст. | 1                           | Брадикардия / норма или нарушение ритма САД ниже 60 мм рт.ст. | 1                           |           |

| Шкала оценки стадии дислокационного синдрома при супратенториальных опухолях головного мозга |                                     |                   |   |   |                                       |   |   |                             |  |                     |  |                           |   |   |   |   |   |           |
|--|-------------------------------------|-------------------|---|---|---------------------------------------|---|---|-----------------------------|--|---------------------|--|---------------------------|---|---|---|---|---|-----------|
| Направление дислокации опухоли   | Внутричерепной анатомический резерв |                   | Сознание  |   | Дебит наружной локализации            |   | Резерв зрительной фиксации                        |                             | Дислокация глазных яблок                           |                     | Движения                                     |                           | Пупок АД                                      |   | Глазные дно   |   |   |           |
|  | Значение                            | Балл              | Значение  | Б   | Знач.                                 | Б   | Знач.   | Б                           | Знач.  | Б                   | Знач.  | Б                         | Знач.   | Б   | Знач.   | Б   |   |           |
| Аксиальное, супратенториальное смещение  | Большой                             | 3                 | Ясное   | 3   | Медленно прогресс. спящий (0-15 дней) | 3   | Средняя норма / норма                             | 3                           | Сдвигается по команде                              | 4                   | Сдвигается                                   | 3                         | Резкое  | 3   | Нормальное или ↑  | 4   | Нет дна   | 3         |
|  | Средний                             | 2                 | Оглушение или кратковременная потеря сознания в рвотной | 4   | Быстро прогресс. спящий (14-7 дней)   | 2   | Умеренная   | 4                           | Планиметрические нарушения / норма / норма / норма | 3                   | Контр. норма / норма                         | 3                         | Часть зрительной глубины вытеснена, интактной | 4   | Таким образом / норма или ↑                                     | 3   | Отсут. ДН   | 2         |
|  | Минимальный                         | 1                 | Сопор   | 2   |                                       | Сред. или амбликория слабая                       | 3   | Сред. или амбликория слабая | 3  | Пупок норма / норма | 2  | Движения зрительных яблок | 2   | Часть зрительной глубины вытеснена                            | 3   | Брадикардия / норма или ↑                                     | 2   | Застой ДН |
|  |                                     |                   | Умеренная кома  | 2   | Острый (2-6 дней)                     | 1   | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 2                           | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв)  | 2                   | ОЦР, ОВР не сохранены, норма / норма / норма | 1                         | Пупок атрофич.                                | 2   | Таким образом / норма или нарушение ритма САД ниже 60 мм рт.ст. | 1   | Таким образом / норма или нарушение ритма САД ниже 60 мм рт.ст. | 1         |
| Глубокая кома  | 1                                   | Острый (2-6 дней) | 1   | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 1                                     | Расширение контрлат. зрительного тракта (диф. яв) | 1   | ОЦР, ОВР отсутствуют        | 1  | Пупок атрофич.      | 1  | Брадикардия / норма       | 1   | Брадикардия / норма или нарушение ритма САД ниже 60 мм рт.ст. | 1   | Брадикардия / норма или нарушение ритма САД ниже 60 мм рт.ст. | 1   |           |

Рис. 1. Шкалы оценки стадии дислокационного синдрома при супратенториальных опухолях головного мозга. А – для бокового смещения, Б – для аксиального смещения.

Внутричерепной анатомический резерв высчитывается по нейровизуализационным данным. Сознание оценивается классически – по шкале комы Глазго. Поведенческие нарушения оцениваются как оглушение. Следует отметить, что нарушение сознания при боковой дислокации происходит на более поздних

стадиях, чем при аксиальной. Значит в первом случае оглушение оценивается в 3 балла, а при аксиальной – 4 балла. А сопор и умеренная кома, в свою очередь, оцениваются в одинаковых 2 балла, что обуславливается относительно быстрым переходом.

Немаловажны также сроки проявления заболе-

вания, то есть дебют нарушения сознания. Если первые признаки нарушения сознания возникли свыше 15 дней или отсутствуют – это оценивается как медленно прогрессирующее нарушение сознания, если 14-7 дней – быстро прогрессирующее, менее 6 дней – остро прогрессирующее.

При оценке размера зрачков и фотореакции опять же следует принимать во внимание направление дислокации. Так, учитывая раннее развитие анизокории при височно-тенториальной дислокации вследствие сдавления глазодвигательного нерва крючком гиппокампа, этот признак расценивается на 1 балл выше, чем при аксиальной дислокации.

Плавающие движения глазных яблок, сохраняющиеся при определении окулоцефалического рефлекса свидетельствуют о начальной стадии аксиальной дислокации, а наличие пареза взора – о более поздних.

Двигательные нарушения при боковой, височно-тенториальной дислокации на начальных стадиях возникают на противоположной стороне опухоли. Далее в связи со сдавлением противоположной ножки мозга об противоположный край намета мозжечка двигательные нарушения происходят на стороне образования, и выставляются соответствующие баллы.

Дыхательная деятельность, пульс и артериальное

давление высчитывается по мере нарастания гиперфункции с последующей гипофункцией.

Баллы оценки состояния глазного дна выставляются по результатам офтальмоскопии: при отсутствии отека и застоя – 3 балла, при наличии отека – 2 балла, при застое – 1 балл соответственно.

Суммируя вышеуказанные показатели, дислокация расценивается как:

Адаптированная – 37-32 балла;

Неадаптированная с компенсацией – 31-26 баллов;

Субкомпенсированная – 25-19 баллов;

Декомпенсированная – 18 – 9 баллов.

Основываясь на данной шкале, проведен проспективный анализ 46 пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга. Выявлено что 20 больных (43,5%) находились в стадии адаптированной дислокации. У 15 больных (32,6%) наблюдалась неадаптированная дислокация с компенсацией. У 8 больных (17,4%) – субкомпенсированная, у 3 больных (6,5%) – декомпенсированная дислокация.

Оценка надёжности данного способа диагностики дислокационного синдрома со способом оценки внутричерепного резерва (по Щедренку В.В и др.) выявила очень хорошее значение Альфа Кронбаха = 0,905.

Таблица 1

| Статистика надёжности |  |             |
|-----------------------|--|-------------|
| Альфа Кронбаха        | Альфа Кронбаха на основе стандартизованных элементов | N элементов |
| ,905                  | ,908   | 2           |

Таблица 2

| Межэлементная корреляционная матрица                 |  |   |
|--|--|---|
|  | Способ оценки внутричерепного анатомического резерва | Способ диагностики дислокационного синдрома |
| Способ оценки внутричерепного анатомического резерва | 1,000  | ,831  |
| Способ диагностики дислокационного синдрома          | ,831   | 1,000                                       |

## ВЫВОД

При непосредственной оценке стадии дислокационного синдрома 46 пациентов, предложенная шкала выявила очень хорошее значение Алфа Кронбаха = 0,905 и может быть использована для оценки стадии дислокационного синдрома, что в свою очередь позволит выбрать оптимальную тактику лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Но СУ, Bornhorst M, Almira-Suarez MI, et al. Clinicopathologic Features of Diencephalic Neuronal and Glioneuronal Tumors. // J Neuropathol Exp Neurol. – 2020. – 79(1):67-73. doi:10.1093/jnen/nlz115
2. Kalan Farmanfarma Kh., Mohammadian M.,

Shahabinia Z., Hassanipour S., Salehiniya H. Brain cancer in the world: an epidemiological review. // WCRJ. – 2019. – 6

3. Isakov, B. M., Mamadaliev, A. B., Khakimov, M. N., & Isakov, K. B. On the issue of surgical methods for the treatment of dislocation syndrome in supratentorial brain tumors. // International journal of social science & interdisciplinary research. – 2022. ISSN: 2277-3630 Impact factor: 7.429, 11(04), 14-16.
4. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. // Neuro Oncol. – 2020. – 22(8):1073-1113. doi:10.1093/neuonc/noaa106

## ПРИНЦИПЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Сойибов И.Э., Ахмедиев М.М.

Республиканский научно-практический медицинский центр нейрохирургии

### ХУЛОСА

**Мақсад:** Қари ва кекса ёшдаги беморларда шикастланган мия ичига қон қуйилишини консерватив даволаш тамойилларини ўрганиш.

**Материал ва методлар.** Қари ва кекса ёшдаги 90 беморда шикастланган мия ичига қон қуйилишини консерватив даволаш тамойиллари ва натижалари таҳлили олиб борилган. Тактикани ва даволаш натижаларини баҳолаш учун бош чаноғи захира бўшлиғи (БЧЗБ) ва интракраниал қон ҳажми (ИҚ), беморнинг стационарга келгандаги умумий аҳоли Глазго кома шкаласи (ГКШ) бўйича ва даволаш натижалари Глазго натижалар шкаласи (ГНШ) бўйича қўлланилган.

**Натижалар.** ГНШ бўйича 5 балл 50 (55,5%) нафар беморда, бунда БЧЗБ ҳажми 50 см<sup>3</sup> дан кўп ва ИҚ ҳажми 30 см<sup>3</sup> дан кам; ГНШ бўйича 4 балл - 18 (20%) беморда, бунда БЧЗБ ҳажми 50 см<sup>3</sup> дан кўп ва ИҚ ҳажми 35 см<sup>3</sup> гача; ГНШ бўйича 3 балл - 3 (3,3%) беморда, бунда БЧЗБ ҳажми 35 см<sup>3</sup> дан кўп; ГНШ бўйича 2 балл кузатилмаган; ГНШ бўйича 1 балл 19 (21,1%) беморда кузатилган, бунда БЧЗБ ҳажми 35 см<sup>3</sup>дан кўп ва ИҚ 35 см<sup>3</sup>гача бўлган ( $p=0,340$ ).

**Калим сўзлар:** кексалар, ёши улуг беморлар, бош мия жароҳати, консерватив даволаш.

### ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма является не только медицинской, но и социальной проблемой, и потому она находится в центре внимания многих стран. Согласно данным исследований, проведенных в последние десятилетия, черепно-мозговая травма составляет 40-50% в структуре современного травматизма [8]. Смертность при черепно-мозговой травме, особенно тяжелой степени, остается высокой и составляет, по данным литературных источников, от 40 до 90 % [2,3,4,5,7]. В настоящее время актуальна, разработка общедоступных критериев лечения, сроков хирургического лечения и методов экспресс-прогноза тяжелой черепно-мозговой травмы на основании особенностей клинического течения тяжелой черепно-мозговой травмы у лиц пожилого и старческого возраста, так как отсутствуют четкие показания к консервативной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы по объему гематомы, по уровню нарушения сознания и сопутствующих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста [1,6,9].

### SUMMARY

**Objective.** Studying the principles of conservative treatment of traumatic intracranial hemorrhages in elderly and senile patients.

**Materials and methods.** The results of conservative treatment of 90 elderly and senile patients with traumatic intracranial hemorrhages were analyzed. To assess the tactics and results of treatment, the volume of the reserve space of the skull (CRS) and intracranial hemorrhage (IC), the level of consciousness and the general condition of the patient according to the Glasgow Coma Scale (GCS) and the state of patients at discharge according to the Glasgow Outcome Scale (GOS) were assessed.

**Results:** 50 (55.5%) patients had GOS-5 points, while the volume of CRS was more than 50 cm<sup>3</sup> and with IC less than 30 cm<sup>3</sup>; according to GOS-4 points, it was noted in 18 (20%) patients with an CRS volume of more than 50 cm<sup>3</sup> and a IC volume of up to 35 cm<sup>3</sup>; 3 (3.3%) patients with GOS-3 points were noted, while the volume of CRS was more than 35 cm<sup>3</sup>; patients with GOS-2 points weren't noted; according to GOS-1 score was observed in 19 (21.1%) patients with CRS volume over 35 cm<sup>3</sup> and IC up to 35 cm<sup>3</sup> ( $p=0.340$ ).

**Keywords:** elderly age, traumatic brain injury, conservative treatment.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение принципов консервативного лечения травматических внутричерепных кровоизлияний у больных пожилого и старческого возраста.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 90 больных в возрасте от 60 до 82 лет, госпитализированных в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нейрохирургии с 2009 по 2017 гг. с черепно-мозговой травмой с внутричерепным кровоизлиянием (ТВК). При выборе тактики лечения оценивались объём резервного пространства черепа (РПЧ) и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) по МСКТ/МРТ данных, уровень сознания и общее состояние больного при поступлении по шкале комы Глазго (ШКГ). Для объективной оценки результатов лечения проведена оценка состояния больных при выписке по шкале исходов Глазго (ШИГ). Причем, при малых объёмах гематомы, по характеру интракраниальных морфологических изменений больные относились к категории с тяжелой

черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Статистическая обработка данных проведена с применением точного критерия Фишера ( $p$ ) и расчетом критерия Краскела-Уоллиса ( $\chi^2$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больным проводилось динамическое обследование в центре нейрохирургии, у которых методы консервативной терапии оказывали положительное влияние и хирургическое вмешательство не осуществлялось.

У 36 (40,0%) больных, пролеченных консервативно, сознание при поступлении было ясное, у 33 (36,7%) – на уровне оглушения ( $p < 0,002$ ). При этом у 60 (66,7%) больных отсутствовали или проявлялись минимально очаговые полушарные неврологические расстройства, а неврологические расстройства выявлены только в 30 (33,3%) случаях ( $\chi^2 = 19,132$ ;  $p < 0,001$ ).

Проведенный анализ результатов консервативного лечения 90 больных в зависимости от объема РПЧ и ВЧК показал: хорошее восстановление по ШИГ – 5 баллов отмечены у 50 (55,5%), при этом объем РПЧ составил более 50 см<sup>3</sup> и при ВЧК менее 30 см<sup>3</sup>; умеренная инвалидизация по ШИГ – 4 балла отмечена у 18 (20%) при объеме РПЧ более 50 см<sup>3</sup> и объеме ВЧК до 35 см<sup>3</sup>; грубая инвалидизация по ШИГ – 3 балла отмечены у 3 (3,3%) больных, при этом объем РПЧ более 35 см<sup>3</sup>; вегетативное состояние по ШИГ – 2 балла не отмечалось; летальность по ШИГ – 1 балл наблюдалась у 19 (21,1%) больных при объеме РПЧ более 35 см<sup>3</sup> и ВЧК до 35 см<sup>3</sup> ( $p = 0,340$ ).

Больные, получавшие консервативное лечение, характеризовались малым объемом гематомы и очагов ушиба, большим РПЧ. Характерной особенностью этих больных являлось “мягкость” общемозговой и стволовой симптоматики, малый объем общей патологической зоны, отсутствие смещения срединных структур, отсутствие деформации цистерн и желудочков мозга. Однако, корреляционная связь между объемом ВЧК и степенью нарушения сознания (как и тяжестью состояния) не выявлена. Отмечена корреляционная связь между тяжестью состояния и объемом РПЧ у лиц пожилого и старческого возраста. Это свидетельствовало в пользу положения, что нарушение сознания и степень тяжести, обусловлены полифакторными механизмами: РПЧ, возраст, имеющиеся сопутствующие заболевания, объем ВЧК и патологического очага, ушиб мозга, дислокация ствола, субарахноидальное кровоизлияние и т.д.

Отсутствие очаговых полушарных симптомов было обусловлено:

- небольшими размерами патологического очага, не вызывающими компрессии мозга;
- локализацией патологического очага в функционально “немых” зонах.

Появление или нарастание стволовой симптоматики являлось показанием к оперативному вмешательству. У больных с повреждением основания

височной доли, дна средней черепной ямки и повреждением задней черепной ямки дислокационные симптомы выявлялись не зависимо от объема патологического очага.

Важным условием консервативного лечения во всех случаях являлось круглосуточное наблюдение нейрохирурга и возможность проведения КТ-контроля. Принципы консервативной терапии основывались на патогенетическом лечении с использованием методов физиологического мониторинга общемозговой, очаговой и стволовой симптоматики, деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, температуры тела, состояния гомеостаза. Интенсивная терапия включала в себя компоненты, обеспечивающие свободную проходимость дыхательных путей и нормализацию газообмена, гемодинамическую поддержку, инфузионную терапию, коррекцию нарушений гомеостаза. Все лечение проводилось с учетом вторичных механизмов повреждения мозга: экстра- и интракраниальных. Последовательность консервативной терапии включает в себя контроль динамики внутричерепного давления, поддержание церебрального перфузионного давления (систолическое артериальное давление не ниже 90 мм.рт.ст), профилактику судорожного синдрома и двигательного возбуждения, профилактику гипертермии. Основа медикаментозной терапии включала в себя следующие группы препаратов:

1 - вазоактивные средства; 2 - ингибиторы протеолиза; 3 - антиоксиданты; 4 - антигипоксиканты; 5 - средства поддержания реологических свойств крови; 6 - антипиретики; 7 - дегидратанты (салуретики, осмодиуретики); 8 - противосудорожные препараты; 9 - сердечные метаболики.

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение:

Больной К., 61 лет, ист. №879/200

Травму получил при падении с высоты. Сразу отмечалась утрата сознания и ретроградная амнезия.

При поступлении в клинику общее состояние больного средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые. Костно-суставная система без деформаций. Дыхание ровное 18 в мин, хрипов нет, экскурсия грудной клетки не нарушена. Гемодинамика стабильная, АД-130/70 мм.рт.ст. Пульс-68 уд. в мин. Живот мягкий. Стул, мочеиспускание не нарушены.

Неврологический статус: сознание ясное, 15 баллов по ШКГ, ориентация во времени и месте нарушена, легкая неадекватность. Зрачки равновеликие, фотореакция живая, движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные. Менингеальные знаки умеренно выражены.

На МСКТ головного мозга – внутримозговые гематомы правой лобной доли и левой височной доли плотности 50 ед.Н. Очаги ушиба правой лобной доли, признаки САК. Объем гематом 35 см<sup>3</sup> в правой лобной доли и 15 см<sup>3</sup> в левой височной доли. РПЧ

составил 42 см (рис. 1).

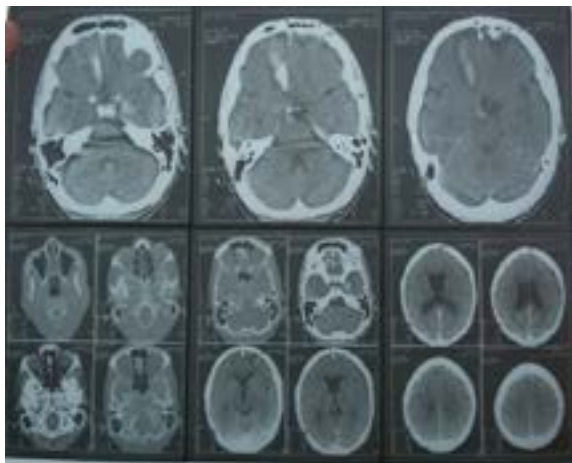


Рис. 1. МСКТ изображение больного К., 61 л. при госпитализации.

R-графия черепа – линейный перелом теменной кости справа.

Окулист глазное дно – ангиоспазм сетчатки.

Мозговой кровоток по данным ТКДГ – увеличение линейной скорости кровотока как в СМА, так и в ВСА.

Выставлен диагноз: закрытая черепно-мозговая травма. Внутримозговые гематомы лобной доли справа и височной доли слева. Очаг геморрагического ушиба левой лобной доли. САК. Перелом теменной кости справа. Ссадины и ушиб мягких тканей

теменно-затылочной области.

Учитывая небольшой объём гематомы, отсутствие деформации цистерн основания и желудочков мозга, отсутствие дислокационной симптоматики, объём резервного пространства, проведено консервативное лечение.

При повторном МСКТ-исследовании на 7-е сутки после госпитализации, отмечена инволюция внутримозговой гематомы правой лобной доли и очага геморрагического ушиба левой височной доли. (рис. 2)

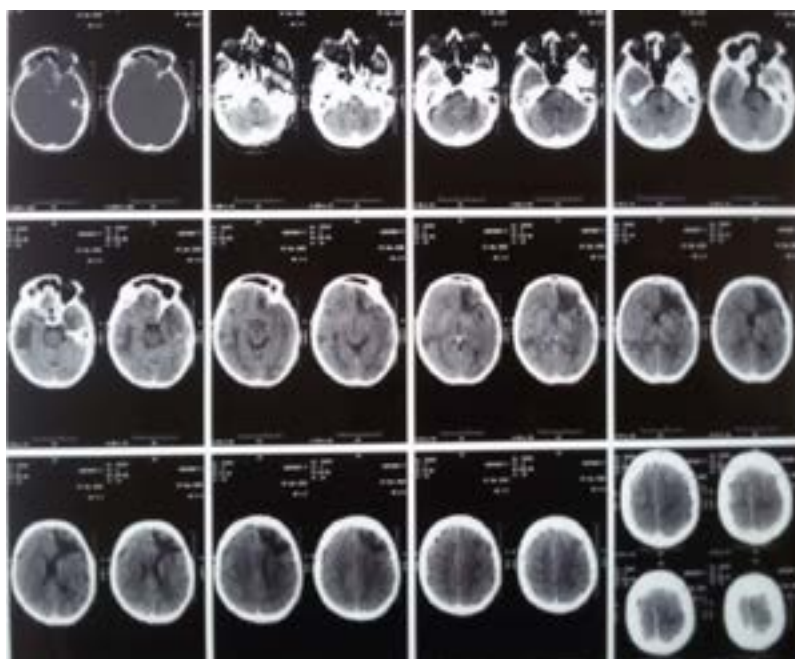


Рис. 2. МСКТ изображение больного К., 61л. на 7-е сутки после госпитализации.

Состояние больного в динамике с улучшением. Сознание ясное, психические нарушения с регрессом. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. Контрольные обследования: окулист - глазное дно - ангиосклероз сетчатки.

На 8 сутки после черепно-мозговой травмы больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Необходимо отметить, что обязательным условием консервативного ведения больных с ТВК являлся постоянный мониторинг неврологического статуса, с особой настороженностью при локализации патологического очага, даже небольших размеров до 15-20 см<sup>3</sup>, в височной области.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные данные позволили определить показания к выбору консервативного лечения ТБК у лиц пожилого и старческого возраста. По нашим данным, показаниями к консервативному лечению являются: стабильное состояние сознания, объём РПЧ, объём очага ушиба-размозжения и/или гематомы не более 35 см<sup>3</sup> при локализации в височной области и не более 50 см<sup>3</sup> в лобной и теменной области, смещение срединных структур не более 5 мм., стабильно регрессирующий неврологический дефицит. По нашим исследованиям, состояние глазного дна не является критерием выбора лечения, так как у всех больных пожилого и старческого возраста выявлены склеротические изменения сетчатки, что не показывает истинную тяжесть ЧМТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Педаченко Е.Г., Шлапак И.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи // К.: Изд-во ЗАО «ВППОЛ», 2009. – 215 Лекции по нейрохирургии под редакцией В.В. Крылова. М., Медицина. – 2010. – С.318.
2. Bigler E.D., Stern Y. Traumatic brain injury and reserve // Handbook of Clinical Neurology. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. – 2015. – P.691–710.
3. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States. / MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2013. – 62. – P.549-52.
4. Centres for Disease Control and Prevention. Injury prevention and control: traumatic brain injury. 2013. [http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get\\_the\\_facts.html](http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/get_the_facts.html) (accessed Feb 2015). P.23
5. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Wald M.M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. // J Head Trauma Rehabil. – 2006. – 21. – P.375-8.
6. Maas A.I., Roozenbeek B., Manley G.T. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. // Neurotherapeutics. – 2010. – 7. – P.115-26.
7. Myburgh J.A., Cooper D.J., Finfer S.R., et al. Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. // J Trauma. – 2008. – 64. – P.854-62.
8. Mushkudiani N.A., Engel D.C., Steyerberg E.W., et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. // J Neurotrauma. – 2009. – 24. – P.259-69.
9. Rhee P., Joseph B., Pandit V., et al. Increasing trauma deaths in the United States. // Ann Surg. – 2014. – 260. – P.13-21.

УДК 617-089.844

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБА ГЕМОСТАЗА И УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Касымов А.Л.<sup>1</sup>, Мансуров Ш.Ш.<sup>1</sup>, Садыков Р.А.<sup>2</sup>, Нуриддинов О.Т.<sup>1</sup><sup>1</sup>Андижанский государственный медицинский институт,<sup>2</sup>Республиканский научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова

## XULOSA

**Tadqiqotning maqsadi** - gemostazga erishish usulini takomillashtirish va reparativ faollikni oshirish orqali operatsiyadan keyingi asoratlar xavfini kamaytirish orqali qalqonsimon bezga jarrohlik aralashuvlar natijalarini yaxshilash.

**Materiallar va usullar.** Jarrohlik davolashni talab qiladigan qalqonsimon bez patologiyasi bo'lgan 237 nafar bemordan iborat ikkita tadqiqot guruhi tuzildi. Barcha bemorlar 2020-yildan 2023-yil apreliga qadar Andijon davlat tibbiyot instituti klinikasi va Andijon viloyat endokrinologiya dispanserining endokrin jarrohlik bo'limida operatsiya qilindi. Nazorat guruhiga 139 nafar bemor; asosiy guruhga 2022 yildan 2023 yil martigacha tavsiya etilgan jarrohlik texnikasi bo'yicha operatsiya qilingan 98 nafar bemor kirdi. Jarrohlik tiroidektomiya, hemitiroidektomiya va subtotal tiroidektomiya o'z ichiga oladi.

**Natijalar va uning muhokamasi.** Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, qalqonsimon bezdagi operatsiyalarda tavsiya etilgan usuldan foydalanish gemostazga erishish uchun intraoperativ vaqtni ( $p < 0,05$ ), jarrohlikning umumiy davomiyligini ( $p < 0,05$ ) qisqartirdi. Bu fakt qalqonsimon bezga aralashuvlarda mahalliy Hemoben preparatining yaxshi va tez gemostatik ta'sirini tasdiqlaydi.

**Xulosa.** Operatsiyadan keyingi erta davrda qalqonsimon bezga aralashuvdan so'ng yara yuzasiga va teri osti yo'li bilan operatsiya vaqtida Hemoben gemostatik agenti va past energiyali lazer ta'siridan foydalanish yaxshi gemostatik ta'sirni ta'minlashga imkon berdi va kombinatsiyalangan kimyoviy (Hemoben) va fizik (lazer nurlanishi) ta'sir qilish operatsiyadan keyingi yallig'lanish jarayonining faolligini pasayishini ta'minladi, bu ishonch bilan uni ushbu turdagi operatsiyalarda keng qo'llash uchun tavsiya qilish imkonini beradi.

**Kalit so'zlar:** bo'qoq, tiroidektomiya, subtotal tiroidektomiya, gemitiroidektomiya, bipolyar koagulyatsiya, mahalliy gemostaz, hemoben, lazer nurlanishi.

## SUMMARY

**Objective.** The aim of the study is to improve the results of surgical interventions on the thyroid gland by reducing the risk of postoperative complications by improving the method of achieving hemostasis and enhancing reparative activity.

**Materials and methods.** Formed two study groups of 237 patients with thyroid pathology requiring surgical treatment. All patients were operated on at the clinic of the Andijan State Medical Institute and at the Endocrine Surgery Department of the Andijan Regional Endocrinological Dispensary for the period from 2020 to April 2023. The control group included 139 patients, the main group consisted of 98 patients operated on from 2022 to March 2023 using the proposed surgical technique. Surgery included thyroidectomy, hemithyroidectomy, and subtotal thyroidectomy.

**Results and discussion.** Clinical studies have shown that the use of the proposed method in operations on the thyroid gland has reduced intraoperative time to achieve hemostasis ( $p < 0.05$ ), the total duration of surgery ( $p < 0.05$ ). This fact confirms the good and rapid hemostatic effect of the domestic drug Hemoben in interventions on the thyroid gland.

**Conclusion.** The use of the hemostatic agent Hemoben and low-energy laser exposure intraoperatively on the wound surface area after intervention on the thyroid gland and percutaneously in the early postoperative period made it possible to provide a good hemostatic effect, and the combined chemical (Hemoben) and physical (laser irradiation) exposure ensured a decrease in the activity of the postoperative inflammatory process, that with confidence allows to recommend it for wide application at these types of operations.

**Keywords:** goiter, thyroidectomy, subtotal thyroidectomy, hemithyroidectomy, bipolar coagulation, local hemostasis, chemobene, laser irradiation.



## ВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) претерпело значительные изменения в течение нескольких десятилетий, что привело к разнообразию оказываемой помощи. Осложнения операций на ЩЖ резко уменьшились за последние несколько десятилетий. Однако даже новейшие методики и устройства не устранили их полностью [1,4,7].

Хирургическое лечение заболеваний ЩЖ сопряжено с возможностью развития осложнений, среди которых кровотечение является одним из наиболее тяжелых, начиная от необходимости немедленной повторной операции и заканчивая значительным повреждением функционально важных структур: гортанные нервы и паращитовидные железы [2,6,8]. Как считают Wojtczak B, et al. кровотечения после операций на ЩЖ представляют собой прямую угрозу жизни, требующую немедленного вмешательства. Кровотечение с сопутствующим отеком гортани и нарушением проходимости дыхательных путей происходит после 0,9-2,1% операций на ЩЖ, и, по оценкам, у четверти этих пациентов требуется немедленная эвакуация сгустка крови для спасения жизни, а у 0,3% может потребоваться трахеостомия. Частота послеоперационных кровотечений, описанных в литературе доходит до 9,1% [5,9]. Исследование Scaroni M, (2020) показало, что применение кровоостанавливающих пластырей и использование современных устройств, таких как ViClamp®, безопасны и могут помочь предотвратить послеоперационное кровотечение [3,10].

Вопросы совершенствования оптимальной хирургической тактики и выбора метода гемостаза при операциях на ЩЖ, особенно при больших зобах и злокачественных опухолях с обильной васкуляризацией, остаются дискутируемой проблемой [2,8]. Нет единого консенсуса как в выборе оптимального метода гемостаза, так и в четкой хирургической тактике при послеоперационных лимфо-геморрагических осложнениях. Часть авторов выступает за биологические методы гемостаза, другие – приверженцы физических методов, лоббирующие более широкое применение высокотехнологичной энергетической аппаратуры, благодаря чему идет постоянный поиск новых методов лечения, позволяющих достичь максимального гемостатического эффекта. Все это настоятельно требует проведения дальнейших исследований в этом направлении, тем более учитывая эндемичность нашего региона по этому заболеванию.

**Целью исследования** является улучшение результатов хирургических вмешательств на щитовидной железе путем снижения риска развития послеоперационных осложнений за счет совершенствования способа достижения гемостаза и усиления репаративной активности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для клинической оценки эффективности пред-

ложенного способа дополнения гемостатическим и противовоспалительным эффектом различных операций на ЩЖ сформировано две группы исследования из 237 пациентов с патологией ЩЖ, требующей оперативного лечения. Все больные оперированы на базе клиники Андиганского Государственного медицинского института и в отделении эндокринной хирургии Андиганского областного эндокринологического диспансера за период с 2020 по март 2023 года. В основную группу включены 98 пациентов, оперированных с 2022 по март 2023 гг. с использованием предложенной методики операции. Группу сравнения составили 139 пациентов, которые были оперированы за 2020-2021 гг. по традиционной схеме операций. С учетом того, что данное исследование направлено на оценку эффективности интраоперационного применения отечественного средства «Хемобен» при вмешательствах на ЩЖ, критерием включения в анализ послужило только наличие доброкачественной патологии с необходимостью резекции или тотального удаления органа. Включены пациенты с такими заболеваниями как смешанный зуб, узловый зуб и диффузный токсический зуб. Поставлена задача - разработать способ местного гемостаза, который предполагает достижения эффективного гемостаза, уменьшения воспалительного процесса и предупреждения развития спаечного процесса.

В группе сравнения при операциях на ЩЖ интраоперационный гемостаз осуществлялся традиционными методами, а в основной группе по разработанной нами методике локального интраоперационного гемостаза.

## Способ локального интраоперационного гемостаза

Способ отличается следующими техническими моментами после выполнения основных этапов операции на щитовидной железе:

- для интраоперационного гемостаза остановки кровотечения использовали кристаллы отечественного гемостатического порошка Хемобен размером 25-50 мкм из расчета 200 мг на площадь 8-9см<sup>2</sup>, который наносится поверх раны тонким слоем до образования тонкой полупрозрачной пленки;
- далее проводили облучение раны низкоэнергетическим лазерным излучением (отечественный аппарат «Согдиана») с длиной волны 0,89 мкм, частотой 500 Гц в течение 2 минут на расстоянии 5 см от раны;
- затем в течение 3-7 суток (в зависимости от объема оперативного вмешательства) ежедневно проводили сеансы облучения тем же лазером с частотой 80 Гц чрескожно проекцию операционного поля.

Выделены следующие преимущества применения данного способа:

- быстрый, эффективный и стойкий гемостаз;
- минимальное повреждение тканей паренхимы

- железы, в том числе электрокоагулятором;
- предупреждение лимфорей и скопления сером в ране;
- отсутствие необходимости удаления излишков гемостатика Хемобен из раны;
- снижение воспалительного процесса при лазерном воздействии с частотой 500 Гц;
- предупреждение роста соединительной ткани и

формирования рубцов при лазерном воздействии с частотой 80 Гц.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативные вмешательства включали тотальную тиреоидэктомию (ТТЭ), гемитиреоидэктомию (ГТЭ) и субтотальную тиреоидэктомию (СТТЭ) (табл. 1).

Таблица 1

#### Распределение больных на группы для исследования в зависимости от патологии ЩЖ и вида операции

| Объем оперативных вмешательств | Смешанный зоб |       | Узловой зоб |       | ДТЗ  |       | Всего |        |
|--------------------------------|---------------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|--------|
|                                | Абс.          | %     | Абс.        | %     | Абс. | %     | Абс.  | %      |
| <b>Группа сравнения</b>        |               |       |             |       |      |       |       |        |
| Тиреоидэктомия                 | 59            | 42,4% | 34          | 24,5% | 15   | 10,8% | 108   | 77,7%  |
| Гемитиреоидэктомия             | 0             | 0,0%  | 17          | 12,2% | 0    | 0,0%  | 17    | 12,2%  |
| Субтотальная тиреоидэктомия    | 12            | 8,6%  | 0           | 0,0%  | 2    | 1,4%  | 14    | 10,1%  |
| Всего                          | 71            | 51,1% | 51          | 36,7% | 17   | 12,2% | 139   | 100,0% |
| <b>Основная группа</b>         |               |       |             |       |      |       |       |        |
| Тиреоидэктомия                 | 41            | 41,8% | 24          | 24,5% | 11   | 11,2% | 76    | 77,6%  |
| Гемитиреоидэктомия             | 0             | 0,0%  | 12          | 12,2% | 0    | 0,0%  | 12    | 12,2%  |
| Субтотальная тиреоидэктомия    | 9             | 9,2%  | 0           | 0,0%  | 1    | 1,0%  | 10    | 10,2%  |
| Всего                          | 50            | 51,0% | 36          | 36,7% | 12   | 12,2% | 98    | 100,0% |
| <b>Все пациенты</b>            |               |       |             |       |      |       |       |        |
| Тиреоидэктомия                 | 100           | 42,2% | 58          | 24,5% | 26   | 11,0% | 184   | 77,6%  |
| Гемитиреоидэктомия             | 0             | 0,0%  | 29          | 12,2% | 0    | 0,0%  | 29    | 12,2%  |
| Субтотальная тиреоидэктомия    | 21            | 8,9%  | 0           | 0,0%  | 3    | 1,3%  | 24    | 10,1%  |
| Всего                          | 121           | 51,1% | 87          | 36,7% | 29   | 12,2% | 237   | 100,0% |

В процессе клинических исследований мы анализировали частоту ранних послеоперационных ос-

ложнений после операции ТТЭ, СТТЭ и ГТТЭ, результаты которых представлены в таблице №2

Таблица 2

#### Частота ранних послеоперационных осложнений в целом по группам

| Осложнения  | Группа сравнения (n=139) |       | Основная группа (n=98) |       |
|---|--------------------------|-------|------------------------|-------|
|   | кол-во                   | %     | кол-во                 | %     |
| Кровотечение                                      | 4                        | 2,9%  | 0                      | 0,0%  |
| Гематома в зоне операции                          | 8                        | 5,8%  | 1                      | 1,0%  |
| Лимфорей  | 3                        | 2,2%  | 1                      | 1,0%  |
| Ограниченные жидкостные скопления в зоне операции | 3                        | 2,2%  | 1                      | 1,0%  |
| Трахеомалация                                     | 1                        | 0,7%  | 0                      | 0,0%  |
| Паралич голосовых связок                          | 24                       | 17,3% | 7                      | 7,1%  |
| Стойкий (постоянный) парез гортани                | 3                        | 2,2%  | 1                      | 1,0%  |
| Гипопаратиреоз (транзиторный)                     | 8                        | 5,8%  | 2                      | 2,0%  |
| Нагноение раны                                    | 3                        | 2,2%  | 1                      | 1,0%  |
| Больные с осложнениями                            | 41                       | 29,5% | 10                     | 10,2% |
| $\chi^2$  | 12,667; Df=1; p<0,001    |       |                        |       |

В целом по группам паралич голосовых связок в группе сравнения отмечен в 24 (17,3%) случаях. В основной группе данное же осложнение отмечено в 2,5 раза реже – 7 (7,1%). В основной группе в несколько раз было меньше и стойкого пареза гортани, гипопаратиреоза. Но самая существенная разница отмечена в резком снижении лимфо-геморрагических осложнений (12,667; Df=1; p<0,001). Всего в группе сравнения отмечено 41 (29,5%) осложнений, тогда как в основной группе лишь 10 (10,2%).

Если выделить хирургические послеоперацион-

ные осложнения (рис. 1), то становится очевидным, что в группе сравнения больных с таковыми было в 3 раза больше – 12,9%, чем в основной группе – 4,1%. Соответственно, доля больных без хирургических осложнений повысилась с 87,1% до 95,9% (5,368; Df=1; p=0,021).

Приблизительно схожая картина при анализе только лимфо-геморрагических послеоперационных осложнений (рис. 2). В группе сравнения осложнения развились у 16 (11,5%), в основной у 3 (3,1%). Благодаря чему доля больных без осложнений увели-

чена с 88,5% до 96,9% ( $\chi^2 = 5,565$ ; Df=1; p=0,019).



Рис. 1. Доля хирургических послеоперационных осложнений



Рис. 2. Доля хирургических лимфо-геморрагических послеоперационных осложнений

Следующий график хорошо демонстрирует долю всех хирургических осложнений независимо от типа вмешательства (рис. 3). Верхние и нижние столбцы обратно пропорционально демонстрируют по типу «симптома ножниц» снижение послеоперационных осложнений с ростом доли больных без осложнений

в основной группе. Если обобщить, то получается, что в группе сравнения было 18 (12,9%) больных с осложнениями против 4 (4,1%) в основной группе ( $\chi^2 = 5,368$ ; Df=1; p=0,021). Соответственно, доля больных без осложнений повысилась с 87,1% в группе сравнения до 95,9% в основной группе.

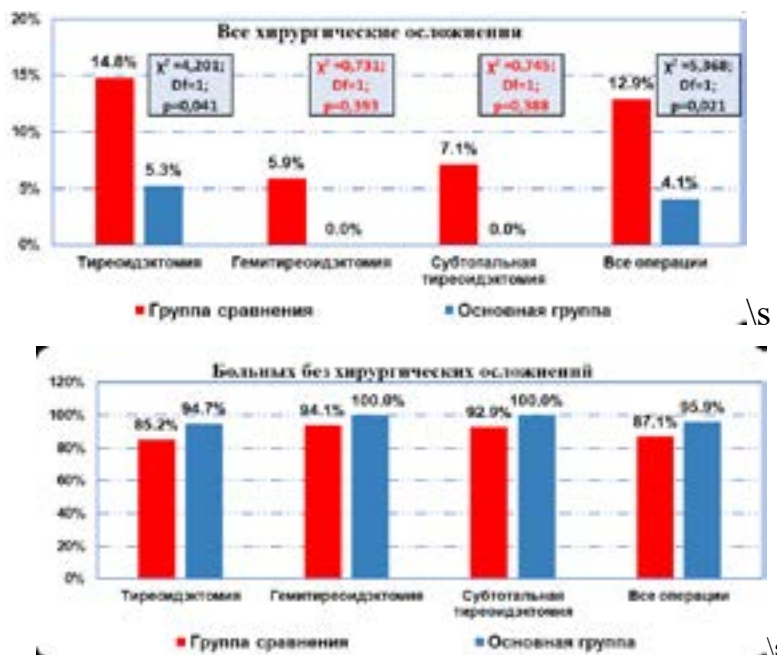


Рис. 3. Доля всех хирургических послеоперационных осложнений после различных вмешательств

При анализе доли лимфо-геморрагических хирургических (рис. 4) картина аналогичная. При ТТЭ в группе сравнения было 14 (13,0%) осложнений, в

основной группе - 3 (3,9%), что в 3 раза меньше ( $\chi^2 = 4,324$ ; Df=1; p=0,038). При ГТЭ и СТЭ в основной группе осложнений не отмечено. Если суммировать

все операции, то в группе сравнения зарегистрировано 16 (11,5%) больных с осложнениями против 3 (3,1%) в основной группе ( $\chi^2 = 5,565$ ; Df=1; p=0,019).

Соответственно, доля больных без осложнений повысилась с 88,5% в группе сравнения до 96,9% в основной группе.



Рис. 4. Доля всех хирургических лимфо-геморрагических послеоперационных осложнений после различных вмешательств

На следующей диаграмме представлена средняя длительность периода интраоперационного гемостаза (рис.5). Если между типами операций практически различий по времени нет, то значительная достоверная разница в периодах гемостаза отмечена между группами. Так, при ТТЭ в основной группе за счет применения нового способа гемостаза время на остановку кровотечения сократилось с  $12,2 \pm 4,1$  минуты до  $6,7 \pm 2,0$  минуты ( $t=12,22$ ;  $p<0,05$ ). Схожая картина и при ГТЭ: в группе сравнения –  $11,6 \pm 4,0$  минут, в ос-

новной группе –  $5,8 \pm 1,8$  минуты ( $t=5,36$ ;  $p<0,05$ ). При СТЭ: в группе сравнения –  $11,9 \pm 3,1$  минут, в основной группе –  $6,4 \pm 1,6$  минуты ( $t=5,60$ ;  $p<0,05$ ). Если суммировать, то получится что за счет использования гемостатического средства хемобен в совокупности с низкоэнергетическим лазерным воздействием при операциях на щитовидной железе среднее время гемостаза во время операции удалось снизить с  $12,1 \pm 3,9$  минут до  $6,5 \pm 1,9$  минуты ( $t=14,47$ ;  $p<0,05$ ).



Рис. 5. Длительность периода интраоперационного гемостаза (минуты: M±δ)

Соответственно, это некоторым образом влияло на длительность всей операции (рис. 6). При ГТЭ и СТЭ разница была незначительной, но при ТТЭ отмечена достоверная разница в снижении длительности операции с  $86,3 \pm 19,5$  минут до  $73,3 \pm 11,2$  минуты ( $t=5,72$ ;  $p<0,05$ ). При анализе всех операций также выявлена достоверная разница с уменьшением времени операции с  $84,7 \pm 19,5$  минут до  $73,3 \pm 12,9$  минуты ( $t=5,44$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, клинические исследования показали, что применение предложенного способа при

операциях на щитовидной железе позволило сократить интраоперационное время на достижение гемостаза с  $12,1 \pm 3,9$  до  $6,5 \pm 1,9$  минут ( $t=14,47$ ;  $p<0,05$ ), общую продолжительность оперативного вмешательства с  $84,7 \pm 19,5$  до  $73,3 \pm 12,9$  минут ( $t=5,44$ ;  $p<0,05$ ). Данный факт подтверждает хороший и быстрый гемостатический эффект отечественного средства Хемобен при вмешательствах на щитовидной железе, что с уверенностью позволяет рекомендовать его для широкого применения при этих видах операций.



Рис. 6. Длительность всей операции (минуты: М±δ)

При анализе интенсивности болевого синдрома после операций отмечена достоверная разница в группах на всем протяжении послеоперационного периода, причем как в при ТТЭ, так и при ГТЭ и СТТЭ (табл. 3).

Мы объединили показатели всех операций и получили средние данные по интенсивности болевого синдрома (рис. 7). Уже в первые сутки послеопераци-

онного периода отмечена достоверная разница в снижении болевого синдрома с 5,1±0,9 баллов до 4,3±1,1 баллов (t=6,04; p<0,05). Аналогичная картина наблюдалась и на вторые: снижение болевого синдрома с 4,5±1,2 баллов до 3,1±1,5 баллов (t=7,83; p<0,05); и на третьи сутки: уменьшение болевого синдрома с 2,8±1,5 баллов до 2,3±1,4 баллов (t=3,21; p<0,05).

Таблица 3

**Интенсивность болевого синдрома после различных операций по ВАШ (баллы: М±δ)**

| Сутки       | Группа сравнения |     | Основная группа |     | Достоверность |       |
|-------------|------------------|-----|-----------------|-----|---------------|-------|
|             | М                | δ   | М               | δ   | t             | P     |
| <b>ТТЭ</b>  |                  |     |                 |     |               |       |
| 1 сутки     | 5,2              | 0,9 | 4,3             | 1,1 | 5,39          | <0,05 |
| 2 сутки     | 4,6              | 1,2 | 3,1             | 1,4 | 7,63          | <0,05 |
| 3 сутки     | 2,9              | 1,5 | 2,4             | 1,3 | 2,33          | <0,05 |
| <b>ГТЭ</b>  |                  |     |                 |     |               |       |
| 1 сутки     | 4,7              | 0,8 | 3,9             | 0,7 | 2,76          | <0,05 |
| 2 сутки     | 3,9              | 0,7 | 2,9             | 0,9 | 3,38          | <0,05 |
| 3 сутки     | 2,7              | 1,1 | 1,8             | 0,7 | 2,57          | <0,05 |
| <b>СТТЭ</b> |                  |     |                 |     |               |       |
| 1 сутки     | 4,9              | 0,9 | 4,2             | 0,5 | 2,56          | <0,05 |
| 2 сутки     | 4,1              | 0,9 | 3,0             | 0,9 | 2,91          | <0,05 |
| 3 сутки     | 2,9              | 0,9 | 1,8             | 1,3 | 2,25          | <0,05 |



Рис. 7. Интенсивность болевого синдрома после всех операций по ВАШ (баллы: М±δ)

Несомненно, хороший гемостаз обратно пропорционально влияет на количество отделяемого из дренажа. Внедрения нашего способа обработки значительно уменьшило количество отделяемого, что в последующем позволило раньше удалить дренажи (рис.

8). Существенная достоверная разница отмечалась при ТТЭ с уменьшением отделяемого в течение первых суток с 39,4±18,5 до 28,1±15,5 (t=4,48; p<0,05) и при анализе всех типов операций с 38,2±18,1 до 27,7±15,0 (t=4,89; p<0,05).



Рис. 8. Объем отделяемого по дренажу (мл) в течение первых суток (мл:  $M \pm \delta$ )

Хирург должен обращать внимание не только на количество, но и на качество отделяемого, так как даже при одинаковом объеме отделяемого уровень содержания гемоглобина в одной из проб может быть выше в несколько раз (рис. 9). Показатель гемоглобина в отделяемом по дренажу при всех типах операции в группе сравнения был зачастую почти в 2 раза выше, чем в основной группе: при ТТЭ  $36,3 \pm 10,7$  против  $21,2 \pm 7,2$  соответственно ( $t=11,44$ ;  $p<0,05$ );

при ГТЭ  $33,8 \pm 11,2$  против  $17,1 \pm 7,0$  соответственно ( $t=4,91$ ;  $p<0,05$ ); при СТТЭ  $34,5 \pm 12,5$  против  $19,9 \pm 2,9$  соответственно ( $t=4,23$ ;  $p<0,05$ ). Сводные данные всех операций показывают, что если в группе сравнения средний показатель гемоглобина в дренажах составил  $35,8 \pm 10,8$ , то в основной группе это значение было в 1,7 раз ниже -  $20,6 \pm 6,8$  соответственно ( $t=13,32$ ;  $p<0,05$ );



Рис. 9. Показатель гемоглобина в отделяемом по дренажу (г/л:  $M \pm \delta$ )

Как уже выше было отмечено, количество отделяемого и показатель гемоглобина повлияли на сроки удаления дренажей. Следующий график наглядно демонстрирует достоверное снижение средних сроков дренаженосительства (рис. 10). В группе сравнения при ТТЭ сроки удаления дренажа в среднем составили  $1,8 \pm 0,6$  суток, в основной группе -  $1,2 \pm 0,4$  суток

( $t=7,66$ ;  $p<0,05$ ); при ГТЭ  $1,5 \pm 0,5$  суток, в основной группе -  $1,1 \pm 0,3$  суток ( $t=2,82$ ;  $p<0,05$ ); при СТТЭ  $1,6 \pm 0,5$  суток, в основной группе -  $1,1 \pm 0,4$  суток ( $t=2,57$ ;  $p<0,05$ ). При анализе всех операций сроки удаления дренажа уменьшились в 1,5 раза с  $1,8 \pm 0,6$  суток в группе сравнения до  $1,2 \pm 0,4$  суток в основной группе ( $t=8,52$ ;  $p<0,05$ ).



Рис. 10. Сроки удаления дренажа (сутки:  $M \pm \delta$ )

Таким образом, сочетанное применение гемостатического средства Хемобен и низкоэнергетического лазерного воздействия интраоперационно на область

раневой поверхности после вмешательства на щитовидной железе и чрескожно в ранний послеоперационный период позволило обеспечить хороший гемо-

статический эффект, который проявлялся снижением объема отделяемого по дренажу в ранние сроки с  $38,2 \pm 18,1$  до  $27,7 \pm 15,0$  мл ( $t=4,89$ ;  $p<0,05$ ), с уровнем гемоглобина в отделяемом  $35,8 \pm 10,8$  г/л в группе сравнения против  $20,6 \pm 6,8$  г/л в основной группе ( $t=13,32$ ;  $p<0,05$ ) и сократить срок дренирования с  $1,8 \pm 0,6$  до  $1,2 \pm 0,4$  суток ( $t=8,52$ ;  $p<0,05$ ), а сочетанное химическое (Хемобен) и физическое (лазерное облучение) воздействие обеспечило снижение активности послеоперационного воспалительного процесса, в частности отмечено более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома в динамике по ВАШ с  $5,1 \pm 0,9$  до  $4,3 \pm 1,1$  баллов в первые сутки ( $t=6,04$ ;  $p<0,05$ ) и с  $2,8 \pm 1,5$  до  $2,3 \pm 1,4$  баллов на третьи сутки ( $t=3,21$ ;  $p<0,05$ ).

#### ВЫВОДЫ:

1. Клинические исследования показали, что применение предложенного способа при операциях на щитовидной железе обеспечило сокращение интраоперационного времени на достижение гемостаза с  $12,1 \pm 3,9$  до  $6,5 \pm 1,9$  минут ( $p<0,05$ ), общей продолжительности оперативного вмешательства с  $84,7 \pm 19,5$  до  $73,3 \pm 12,9$  минут ( $p<0,05$ ), соответственно, доказанный хороший и быстрый гемостатический эффект отечественного средства Хемобен позволяет рекомендовать его для широкого применения при этих видах операций.

2. Сочетанное применение гемостатического средства Хемобен и низкоэнергетического лазерного воздействия при операциях на щитовидной железе позволило обеспечить хороший гемостатический эффект, который проявлялся сокращением интраоперационного времени на достижение гемостаза с  $12,1 \pm 3,9$  до  $6,5 \pm 1,9$  минут ( $p<0,05$ ), снижением объема отделяемого по дренажу в ранние сроки с  $38,2 \pm 18,1$  до  $27,7 \pm 15,0$  мл ( $p<0,05$ ), с уровнем гемоглобина в отделяемом  $35,8 \pm 10,8$  г/л в группе сравнения против  $20,6 \pm 6,8$  г/л в основной группе ( $p<0,05$ ) и уменьшением срока дренирования с  $1,8 \pm 0,6$  до  $1,2 \pm 0,4$  суток ( $p<0,05$ ).

3. Сравнительный анализ результатов операций на щитовидной железе показал, что предложенный способ характеризуется не только хорошим гемостатическим, но и противовоспалительным эффектом, что проявилось в снижении общей частоты осложнений с  $29,5\%$  до  $10,2\%$  ( $p<0,001$ ), при этом доля хирургических лимфо-геморрагических осложнений сократилась с  $11,5\%$  до  $3,1\%$  ( $p=0,019$ ), а улучшение качества послеоперационной реабилитации позволило сократить послеоперационный период наблюдения с  $6,0 \pm 1,1$  до  $4,9 \pm 0,8$  суток ( $p<0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бликян К.М. Органосберегающие операции при узловых образованиях щитовидной железы // Автореф. канд.мед.наук.– 14.00.27; – 2019; Ростов на Дону. 20 с
2. Гринцов А. Г., Матийцев А. Б., Ахрамеев В. Б., Гринцов Г. А., Пилогин Г. Г. Меры предупреждения интраоперационных кровотечений при больших и гигантских доброкачественных новообразованиях щитовидной железы // Таврический медико-биологический вестник 2021, том 24, № 2 с.35-39
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Базаев С.Б., Крылов А.А. Локальные гемостатические средства в хирургической практике. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021;10(2):337–346. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-337-346>
4. Каченюк А.Н. , Гулько О.Н. , Супрун И.С. , Негриенко К.В. Применение электросварочной технологии как основного метода диссекции и гемостаза в эндокринной хирургии // 'Эндокринология' 2017, ТОМ 22, № 3 с. 262-266
5. Романчишен А.Ф., Ким И.Ю. Кровотечения после вмешательств на щитовидной железе, потребовавшие повторных операций // Вестник хирургии; -2012; Том 171 № 1; с. 31-33
6. Al-Hawaz M., Mohammad M. (2017). A comparative study between harmonic scalpel hemostasis and conventional hemostasis in total and subtotal thyroidectomy. Basrah Journal of Surgery. 23. 10.33762/bsurg.2017.141315.
7. Grani G, Sponziello M, Pecce V, Ramundo V, Durante C. Contemporary Thyroid Nodule Evaluation and Management. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Sep 1;105(9):2869–83. doi: 10.1210/clinem/dgaa322.
8. Konturek A, Szpyra B, Stopa-Barczyńska M, Barczyński M. Energy-based devices for hemostasis in thyroid surgery. Gland Surg. 2020 Feb;9(Suppl 2):S153-S158. doi: 10.21037/ga.2019.10.17.
9. Margolick J, Chen W, Wiseman SM. Systematic Review and Meta-Analysis of Unplanned Reoperations, Emergency Department Visits and Hospital Readmission After Thyroidectomy. Thyroid. 2018; 28:624–638. doi:10.1089/thy.2017.0543.
10. Wojtczak B, Aporowicz M, Kaliszewski K, Bolanowski M. Consequences of bleeding after thyroid surgery - analysis of 7805 operations performed in a single center. Arch Med Sci. 2018 Mar; 14(2):329-335. doi: 10.5114/aoms.2016.63004.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ДЛЯ СТРАДАЮЩИХ МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Нишанова Ю.Х., Ходжамова Г.А.  
Ташкентская медицинская академия

### XULOSA

**Dolzarbligi.** 2019 yilda yangilangan klinik ko'rsatmalar asosida bariatrik jarrohlik, Amerika Klinik Assotsiatsiyasi tomonidan Endokrinologlar (AACE), Semizlik Jamiyati, Amerika Metabolik Jamiyati va bariatrik jarrohlik, semizlik tibbiyoti assotsiatsiyasi va direktorlar kengashlari Amerika Anesteziologlar Jamiyati AACE 2017 protokoliga muvofiq bariatrik amaliyotlar qo'llanilishi maqsadga muvofiq xisoblandi. Bariatrik jarrohlik vazn yo'qotishning yagona samarali usuli hisoblanadi bunda morbid semizlik bilan og'riq bemorlar, ya'ni tana massasi indeksi  $\geq 35$  yuqori bo'lgan bemorlarga qo'llash mumkin deya tafsiflanadi. Biroq, bunday amaliyotlardan keyin bemorlarda mikroelementlarning yetishmasligi va to'yib ovqatlanmaslik asoratlarining uchrashi bariatrik muolajalarning o'tkazilish tartibini belgilash muhimligini anglatadi va bunday holatda operatsiyadan oldingi va keyingi baholash bemorlar bilan tekshiruvlar qay darajada muhimligini ko'rsatadi.

**Tadqiqotning maqsadi.** Tana vazni og'ir bo'lgan bemorlarda bariatrik amaliyotlar o'tkazish uchun ko'rsatmalar va asoratlarini baholash.

**Xulosa.** Umumiy aytganda bariatrik jarrohlik tana vazni yuqori bo'lgan bemorlarni davolashning eng samarali usuli hisoblanadi ammo, uning muhim xavflarini, shu jumladan protsedura bilan bog'liq bo'lganlarni ham o'z ichiga oladi, asoratlari, malabsorbsiya va gormonal kasalliklarning yuzaga kelish xavfini ham borligini unutmaslik kerak. Saudiya Arabistoni mualliflari va AQSh bariatrik muolajalarning ba'zi asoratlarini aniqroq ko'rib chiqdi, gipoglikemiya va osteoporoz, tavsiya etilgan operatsiyadan oldingi baholash, keyin esa muntazam monitoring va davolash imkoniyatlari baholashni tavsiya etdi.

**Kalit so'zlar:** bariatrik amaliyotlar, asoratlari, tekshiruv usullari, ko'rsatmalar.

### SUMMARY

**Relevance.** Based on the updated clinical guidelines for Bariatric Surgery 2019, the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), the Obesity Society, the American Metabolic Society and the Boards of Directors of Bariatric Surgery, the Association of Obesity Medicine and the American Society of Anesthesiologists. AACE 2017, it is appropriate to use bariatric practices in accordance with the protocol. In the paper concludes that "bariatric procedures remain safe and effective intervention for patients with obesity from the group of increased risk. Clinical decision making should be based on evidence in the context chronic disease. A team approach to perioperative care is essential special attention to nutrition and metabolism. Bariatric surgery is considered the only effective way to reduce weight in patients with morbid obesity, i.e. when body mass index  $\geq 35$ . However, micronutrient deficiencies and malnutrition are common after most bariatric procedures and therefore pre- and post-operative evaluation is recommended nutrition and correction.

**The aim of the study.** Evaluation of indications and complications for bariatric procedures in overweight patients.

**Conclusion.** Bariatric surgery is the most effective treatment option for patients with obesity; however, it carries significant risks, including those associated with the procedure complications, malabsorption and hormonal disorders. Authors from Saudi Arabia and USA have considered some of the complications of bariatric procedures more specifically, hypoglycemia and osteoporosis, the recommended preoperative assessment, and then regular monitoring, and treatment options. The surgeon, therapist and patient should be aware of multiple risks of such surgical interventions, as well as the necessary evaluation and follow-up.

**Keywords:** bariatric practices, complications, examination methods, instructions.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) еще в 1950 г. включила морбидное ожирение в международную классификацию болезней (код по МКБ 10 - E11.6; E11.7). Развивается данное заболевание при положительном энергетическом балансе, когда потребление калорий превышает их расход. Регулирование энергетического гомеостаза и массы тела в организме человека – это сложный процесс, в котором участвуют центральная и симпатическая нервные системы, система меланокортина, гормоны

желудочно-кишечного тракта, микробиом кишечника и сама жировая ткань. Патогенез ожирения включает как внешние факторы (избыточное потребление калорий и малоподвижный образ жизни), так и внутренние в виде определенной генетической предрасположенности. Grover et al. (2014) на основе анализа базы данных Национального центра статистики здравоохранения США сообщили, что ожирение может сокращать продолжительность жизни на 8 - 12 лет [9]. В Узбекистане среди населения ожирение и из-



быточная масса тела стремительно растет, что закономерно приводит к увеличению числа морбидных форм ожирения. Консервативные методы лечения различного типа ожирения остаются малоэффективными. Кроме того, тяжелые формы ожирения ассоциированы с коморбидными состояниями и заболеваниями (сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия, неалкогольный стеатогепатит и др.), также требующими лечения и уменьшающими эффективность программ по снижению массы тела. В настоящее время хирургические методы лечения ожирения все большее распространение получают (бариатрическая или метаболическая хирургия). Основными преимуществами бариатрической хирургии являются быстрое снижение массы тела, улучшение метаболических показателей и качества жизни пациентов с морбидным ожирением. Качество жизни больных с различными типами ожирения резко снижается если сопоставимо с пациентами, страдающими онкологическими заболеваниями, а смертность среди молодых мужчин с тяжелым ожирением в 12 раз выше, чем с нормальной массой тела. Критерием диагностики морбидного ожирения является значение индекса массы тела (ИМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии тяжелых осложнений (СД2, синдром обструктивного апноэ, неалкогольный стеатогепатит и др.) или ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> независимо от наличия осложнений [11,18].

В хирургии ожирения предпочтительным является лапароскопический доступ как наименее инвазивный. Бариатрические операции делятся на три группы: рестриктивные (гастроограничивающие), мальабсорбтивные (шунтирующие) и комбинированные. После начала применения эндовидеохирургических технологий в бариатрической хирургии частота развития общехирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде резко снизилась до 2–6 %. Но все еще возникают серьезные осложнения, частота и вид которых зависят во многом от коморбидности пациента и сложности операции. Учитывая, что допустимая операционная летальность бариатрических операций не должна превышать 0,1 %, сохраняют свою актуальность вопросы методов профилактики для снижения частоты развития осложнений у пациентов с морбидным ожирением [7,8]. Наиболее грозным и тяжелым в лечении осложнением остается несостоятельность швов культи желудка (степлерной линии), чаще характерное для продольной резекции желудка и возникающее в 1,5–2,4 % случаев. Частота несостоятельности швов после комбинированных бариатрических операций колеблется от 0,1 до 5,6 % и значительно выше после повторных операций [1,4,19]. Еще одним тяжелым осложнением в бариатрической хирургии является тромбоз глубоких вен – частота составляет от 2,4 до 4,5 % [5,20]. Определяющими факторами риска, которые влияют на частоту развития тромбоэмболических осложнений, являются индекс массы тела, син-

дром гиповентиляции, легочная гипертензия, хроническая венозная недостаточность, ограниченная подвижность пациента. По данным проспективного исследования, частота тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней после операции напрямую зависит от веса пациента. Поэтому особого внимания требует профилактика венозных тромбоэмболических осложнений, которая позволяет добиться снижения их частоты в 3–4 раза [4,11]. Не менее серьезным осложнением хирургического лечения ожирения является кровотечение. Частота повторных вмешательств, связанных с кровотечениями в раннем послеоперационном периоде, составляет 11 %. При этом в 85 % случаев успешными являются консервативные методы остановки кровотечения. Более высокий риск развития кровотечения отмечается у пациентов с метаболическим синдромом. При гемодинамической нестабильности или неэффективности консервативной терапии принимается решение о повторном хирургическом вмешательстве [3,16]. Пациенты с ожирением II и III степени имеют высокий риск развития послеоперационных легочных нарушений (в 4 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела). Наиболее часто встречаются такие явления, как бронхоспазм, ларингоспазм, десатурация, аспирация и пневмоторакс [1,2]. Особое внимание в раннем послеоперационном периоде должно уделяться профилактике рабдомиолиза (длительного раздавливания тканей) и острой почечной недостаточности [1]. Повышают риск развития послеоперационной инфекции как инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа, так и синдром обструктивного апноэ сна, ассоциированный со снижением оксигенации тканей. Поэтому всем пациентам после бариатрических операций, за исключением эндоскопической установки внутрижелудочного баллона, требуется назначение превентивной антибиотикотерапии [10,13,15,16]. Все пациенты на бариатрическую операцию должны проходить тщательное предоперационное обследование. Всем пациентам с морбидным ожирением рекомендуется обследование для выявления причин ожирения, а также ассоциированных с ожирением заболеваний для оценки риска бариатрического вмешательства и анестезиологического пособия. Обязательным является обследование для исключения сахарного диабета II типа, являющегося фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Проводится оценка лабораторных показателей: уровень глюкозы натощак, гликированный гемоглобин, инсулин, С-пептид базальный. В случае выявления сахарного диабета II типа важным аспектом является оценка степени поражения органов-мишеней. Не менее важным является кардиологическое обследование с целью оценки факторов риска возможных сердечно-сосудистых осложнений и оценки функциональных резервов [16,17,18].

Алгоритм обследования определяется индивидуально, с учетом жалоб, анамнеза и физикального

обследования пациента. Такое обследование, как правило, включает в себя измерение артериального давления, при необходимости – суточное мониторирование; электрокардиографию, для исключения ишемических изменений. Морбидное ожирение характеризуется снижением функциональной остаточной емкости легких, резервного объема выдоха и общей емкости легких, причем функциональная остаточная емкость легких снижается по мере возрастания индекса массы тела. Зачастую все это усугубляется хронической обструктивной болезнью легких на фоне длительного курения или бронхиальной астмы, что обуславливает высокий риск респираторных осложнений. Поэтому диагностические мероприятия должны включать в себя рентгенологическое исследование легких. Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости необходимо для оценки структуры и размеров печени, желчевыводящих путей, для диагностики желчнокаменной болезни [15,20].

Эзофагогастродуоденоскопия должна проводиться для исключения эрозивно-язвенных изменений слизистой. Необходима оценка состояния глубоких и поверхностных вен нижних конечностей методом ультразвуковой доплерометрии для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений. Весьма актуальным остается прогноз сердечно-сосудистых осложнений у бариатрических пациентов, не только в связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, но и в связи с тем, что эти осложнения обладают достаточно высокой частотой неблагоприятных исходов. Частота развития осложнений в отдаленном периоде достоверно неизвестна в виду отсутствия качественных исследований по этому вопросу. В рекомендациях по оценке и управлению предоперационным риском сердечно-сосудистых осложнений уделяется существенное внимание клинической оценке риска, а также функциональному состоянию пациента [11,12,19]. Все пациенты делятся на классы пациентов: отсутствие факторов риска – I класс, 1 фактор – II класс, 2 фактора – III класс и 3 и более факторов риска – IV класс. Для каждого класса определен уровень риска развития сердечно-сосудистых осложнений: 0,4; 0,9; 6,6 и 11 % соответственно. Пациентам I и II классов оперативное вмешательство может проводиться без дополнительного кардиологического обследования. Пациенты IV класса требуют более тщательного кардиологического обследования перед операцией, в том числе с проведением коронарографии и, возможно, превентивной реваскуляризации.

Большое практическое значение имеет определение риска венозных тромбоэмболических осложнений в бариатрической хирургии. Оценка риска производится по шкале Caprini, в зависимости от суммы баллов, пациентов распределяют по группам: очень низкого риска, низкого, умеренного и высокого риска. Вероятность развития венозных тромбоэмбо-

лических осложнений при отсутствии профилактики в этих группах составляет, соответственно, менее 0,5, 1,5, 3 и 6 % .После определения показаний и противопоказаний к бариатрическим операциям их безопасность определяется эффективной тактикой предоперационной подготовки, особенно у пациентов, длительно страдающих морбидным ожирением. При наличии у них высокого хирургического и анестезиологического риска необходима предоперационная коррекция респираторных, гемодинамических нарушений и компенсация метаболических изменений. Возможно рассмотрение этапного лечения с эндоскопической установкой внутрижелудочного баллона. Продолжительность операции также повышает риск развития ряда интраоперационных осложнений (респираторных, сердечно-сосудистых, венозных тромбоэмболических и т. д.) – это необходимо учитывать при выборе вида бариатрического вмешательства у пациентов с индексом массы тела  $\geq 50$  кг/м<sup>2</sup> и при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний тяжелого течения для снижения частоты неблагоприятных исходов. Выбор методики хирургического вмешательства основывается на общих принципах бариатрической хирургии и до настоящего времени остается предметом дискуссии среди специалистов. Таким образом, на сегодняшний день не существует единого подхода или алгоритма подготовки к бариатрическим операциям, и во многом эта тактика определяется личным опытом лечащего врача и оснащением медицинского учреждения.

Во многих исследованиях было показано, что бариатрическая хирургия является наиболее эффективным долгосрочным лечением тяжелого ожирения и сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Экономический анализ продемонстрировал рентабельность, а также экономию в отдельных подгруппах пациентов. Несмотря на медицинские и экономические преимущества бариатрической хирургии, это лечение получают относительно немногие пациенты. Это неравенство в доступе к медицинской помощи должно быть устранено лицами, принимающими решения в области здравоохранения. Недостаточное обследование, в связи с отсутствием в настоящее время единой концепции в оценке риска бариатрических вмешательств, является одной из причин неблагоприятных исходов хирургического лечения морбидного ожирения. Изучение результатов вышеуказанных методик оперативного лечения представляет собой актуальную задачу современной бариатрической хирургии. Все вышеизложенное и побудило нас принять настоящее исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Будзыньски А., Майор П., Глушек С., Кася К., Кошуцкий Т., Лесняк С., Левандовски Т., Липка М., Лисик В., Макаревич В. и др. *Polskie rekomendacje w zakresie chirurgii bariatrycznej i metabolicznej*. Мед. практ. Чир. 2016; 4 :13–25.

2. Василюк А., Щук Ю. Недостаточная масса тела, избыточная масса тела и ожирение у мальчиков и девочек в возрасте 7–18 лет из восточной Польши в 1986–2006 гг. *Мед. Стад.* 2015 г.; 31 : 99–105.
3. Кабала М.М., Вильчинский Ю. Ожирение и поструральная стабильность у женщин после мастэктомии. *Мед. Стад.* 2019; 35 : 48–54.
4. Ребак Д., Сулига Э., Глушек С. Метаболический синдром и профессиональная пригодность. *Мед. Стад.* 2016; 31 : 286–294.
5. Сулига Э., Козиэль Д., Чесла Э., Ребак Д., Глушек С. Потребление кофе и возникновение и интенсивность метаболического синдрома: перекрестное исследование. *Международ. Дж. Пищевая наука. Нутр.* 2017; 68 : 507–513.
6. Сулига Э., Козиэль Д., Чесла Э., Ребак Д., Глушек С. Факторы, связанные с ожирением, нарушениями липидного профиля и возникновением метаболического синдрома у женщин в пременопаузе и постменопаузе. *ПЛОС ОДИН.* 2016; 11
7. Сулига Э., Козел Д., Глушек С. Распространенность метаболического синдрома у лиц с нормальным весом. *Энн. Агр. Окружающая среда. Мед.* 2016; 23 : 631–635.
8. Adnan Alsumali, Tewodros Eguale, Sigrid Bairdain, Mihail Samnaliev Cost-Effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Morbid Obesity // *Obes Surg.* 2018 Aug;28(8):2203-2214.
9. Andrew M Ibrahim I, Amir A Ghaferi, Jyothi R Thumma, Justin B Dimick. Variation in Outcomes at Bariatric Surgery Centers of Excellence // *JAMA Surg.* 2017 Jul 1;152(7):629-636.
10. Alba Calderone, Pasquale Fabio Calabro, Chita Lippi, Roberta Jaccheri Psychopathological Behaviour and Cognition in Morbid Obesity // *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2017;10(2):112-118.
11. Barbara Bielawska, Hélène Ouellette-Kuntz, Sunil V Patel, Mehran Anvari 3 Severe nutritional complications after bariatric surgery in Ontario adults: a population-based descriptive study // *Surg Obes Relat Dis.* 2020 Nov;16(11):1784-1793. doi: 10.1016/j.soard.2020.06.028. Epub 2020 Jun 28
12. Carlo Lai, Paola Aceto, Ilaria Petrucci, Gianluca Castelnovo et al., The influence of preoperative psychological factors on weight loss after bariatric surgery: A preliminary report. *J Health Psychol.* 2019 Mar;24(4):518-525. Epub 2016 Nov 16.
13. Johnson CL, Dohrmann SM, Burt VL, Mohadjer LK. National Health and Nutrition Examination Survey: Sample design, 2011–2014. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 2 (162).* 2014.
14. Gretchen E Ames, Jennifer R Maynard, Maria L Collazo-Clavell, Matthew M Clark Rethinking Patient and Medical Professional Perspectives on Bariatric Surgery as a Medically Necessary Treatment // *Mayo Clin Proc.* 2020 Mar;95(3):527-540.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM Diabetes Prevention Program Study, G. Reducing the incidence of type 2 diabetes with lifestyle changes or metformin. *Nangle. J. Med.* 2002 г.; 346 : 393–403.
16. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G., Newman AB, Wadden TA, Jakicic JM, Wing RR, et al. Long-term effect of weight loss on the severity of obstructive sleep apnea in patients with obesity and type 2 diabetes. 2013; 36 : 641–649.
17. Radwan Kassir, Tarek Debs, Pierre Blanc, Jean Gugenheim. Complications of bariatric surgery: Presentation and emergency management // *Int J Surg.* 2016 Mar;27:77-81. Epub 2016 Jan 22
18. Reidun Rønningen, Anne Cathrine Parelus Wammer, Nina Holte Grabner, Tone Gretland Valderhaug Associations between Lifetime Adversity and Obesity Treatment in Patients with Morbid Obesity // *Obes Facts.* 2019;12(1):1-13. Epub 2019 Jan 17.
19. Saliha Çalışır, Akın Çalışır, Mehmet Arslan, İkbâl İnanlı Assessment of depressive symptoms, self-esteem, and eating psychopathology after laparoscopic sleeve gastrectomy: 1-year follow-up and comparison with healthy controls *Eat Weight Disord.* 2020 Dec;25(6):1515-1523. doi: 10.1007/s40519-019-00785-7. Epub 2019 Oct 1.
20. Tammy Fouse, Philip Schauer The Socioeconomic Impact of Morbid Obesity and Factors Affecting Access to Obesity Surgery // *Surg Clin North Am.* 2016 Aug;96(4):669-79.

## MODERN ASPECTS OF TREATING PATIENTS WITH POSTOPERATIVE DELIRIUM

Sharipova V.Kh.<sup>1</sup>, Lutfillaev O.K.<sup>1</sup>, Berdiev N.F.<sup>1</sup>, Utamuratova Sh.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center for Emergency Medicine, Tashkent,

<sup>2</sup>Chilonzor District Territorial Medical Center

### XULOSA

Jarrohlik yo'li bilan davolashga muhtoj bo'lgan keksa yoshdagi aholi sonining ko'payishi tufayli hozirgi vaqtda jarrohlikdan keyingi deliriy (JKD) ko'rinishidagi kognitiv buzilishlarni tashxislash va oldini olishga katta e'tibor qaratilmoqda. JKD intensiv terapiya va jonlantirish bo'limlari bemorlari orasida keng tarqalgan muammo bo'lib, jarrohlikdan keyingi davrni sezilarli darajada murakkablashtiradi, bemorning tiklanish vaqtini oshiradi, bu esa bemorning kasalxonada uzoq vaqt qolish zaruriyatiga olib keladi va uni davolash va keyingi reabilitatsiya xarajatlarini oshiradi. Ushbu tadqiqot ishi JKD uchun asosiy diagnostika usullarini taqdim etadi va JKDni davolashda deksmedetomidinning galoperidol/zolomaks bilan samaradorligini solishtiradi.

**Kalit so'zlar:** kognitiv buzilishlar, jarrohlikdan keyingi deliriy, neyroskrining, intensiv terapiya bo'limi.

### РЕЗЮМЕ

В связи с увеличением пожилого населения, нуждающегося в хирургическом лечении, большое внимание в настоящее время уделяется диагностике и профилактике послеоперационных когнитивных нарушений, таких как послеоперационный делирий (ПОД). ПОД является распространенной проблемой среди пациентов интенсивной терапии и может способствовать неэффективности неинвазивной вентиляции (НИВЛ). ПОД значительно усложняет течение послеоперационного периода, увеличивает сроки восстановления больного после операции, что, соответственно, приводит к необходимости длительного пребывания больного в стационаре и удорожает его лечение и последующую реабилитацию. В данной исследовательской работе представлены основные методы диагностики ПОД и сравнение эффективности применения дексметомидина с галоперидолом/золомаксом для лечения ПОД.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, послеоперационный делирий, нейроскрининг, отделение интенсивной терапии.

### INTRODUCTION

Postoperative delirium (POD) is a temporary neurocognitive syndrome frequently observed after surgery with an incidence in older surgical patients that varies from 7% to 53%. [1,2] According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-V), the hallmarks of delirium are summarized by an acute onset and fluctuating course of disorientation, inattention, memory deficit, and impaired psychomotor activity. [3]

The impact of POD, especially in older surgical patients, remains a serious problem. It prolongs the duration of postoperative mechanical ventilation, intensive care and hospital length of stays and leads to high costs. 7,8 POD has a detrimental impact on the patient's functional outcome and survival. 8 POD is more commonly seen in surgical and medical wards than in psychiatric wards. [2] Patients with delirium have higher mortality, readmission, and long-term care rates compared to the general population. [1,3,6] Delirium costs approximately \$38 billion to \$152 billion per year in healthcare. 7 Delirium occurs in 60 to 87 % of intensive care unit (ICU) patients, 15 to 60 % of nursing home patients, and 14 to 56 % of hospital inpatients. [5,7,10] Delirium occurs in 15 to 53 % of older patients postoperatively. The prevalence

of delirium increases with age and can occur in up to 14 % of individuals who are over the age of 85 years, although the overall prevalence in the community is 1 to 2 percent. The yearly mortality rate worldwide for cases of delirium is 35 to 40 %. POD is defined in the American Psychiatric Association's (APA) as a disturbance of consciousness and cognition that develops over a short period of time (hours to days) and fluctuates over time [1,8]. Moreover, POD can present in different motor subtypes varying from an agitated state (hyperactive delirium) to an apathetic-like idle state (hypoactive delirium). A combination of both conditions is also possible (mixed delirium). [4,5] Of note, hypoactive delirium is quite difficult to diagnose and is associated with poor postoperative prognosis. [5,7] Therefore, prevention of delirium in ICU patients may be beneficial for improving the outcome in these patients. In Uzbekistan there is no evidence-based data so far cooperated with this issue!!!

### THE AIM OF THE STUDY

To evaluate the efficacy of dexmedetomidine versus haloperidol/zolomax in the treatment of postoperative delirium.

### MATERIALS AND METHODS

We included in the study 80 patients who underwent emergency surgery of various surgical profiles for the pe-

riod from 2018 to 2022 (until March) on the basis of the Republican Research Center for Emergency Medicine (RRCEM, single center study).

Inclusion criteria:

- age over 50;
- postoperative period complicated by POD;
- patients on spontaneous breathing;
- clinical need for medical sedation.




All patients (n=80) were divided into 2 groups according to medication use. Patients of the 1st group (HZ group) (n=40) were sedated with haloperidol at a dose of 2.5-5 mg every 6 hours i.v. fractionally, but not more than 20 mg/day or sedation started with Zolomax (alprozalolam) 0.5 mg orally 2-3 times a day, if necessary, increase the dose by 1.5-2.5 mg. depending on the severity

of symptoms and response to treatment.

Patients of the 2nd group (D group) (n=40) were sedated with dexmedetomidine at a dose of 0.3-1.5 µg/kg/h as a prolonged intravenous infusion (figure 1). Patients in dexmedetomidine (D) group received Dexmedetomidine continuous intravenous infusion of 0.2–0.7 µg/kg/h preceded by a loading dose of 1.0 µg/kg intravenously over 10 min if needed [if Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) was +2 or more]. In haloperidol/zolomax (HZ) group haloperidol was administered as a continuous intravenous infusion of 0.5–2 mg/h preceded by a loading dose of 2.5 mg intravenously over 10 min if needed [if Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) was +2 or more].

Pharmacological Interventions

Table 1

| Group    | Medication   | Initial Dosage (mg)   | Mean Daily Dose (mg)                          |
|----------|--|---|---|
| D group  | Dexmedetomidine<br> | 1.0 -1.4 mcg/kg/hr load during 10 minutes, i/v by infusion pump | 0.3-0.5 mcg/kg/hr infusion                    |
| HZ group | Haloperidol<br>    | 5.0 – 7.5 mg i/v or i/m   | 7.5 – 15 mg i/v or i/m                        |
| HZ group | Zolomax<br>       | 0.5-1.0 mg orally, 2-3 times per day                            | if necessary, increase the dose by 1.5-2.5 mg |

For the diagnosis of POD, we used the CAM-ICU (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit) method of assessing confusion for patients in the ICU, all 4 criteria, if more than 1-2 errors, then CAM-ICU is positive, according to the ISDSC (Intensive Care Delirium) scale Screening Checklist) ≥4. To determine the target level of sedation, we used the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). We considered the target level of sedation to be 0-3 points according to RASS. Postoperative basic complex intensive care procedures in two groups was carried out according to the protocol based on international and national recommendations. All medications were given by the intensive care staff (physicians and nurses) that are not involved in the study and are unaware of the infused drugs for the 2 groups.

RESULTS

In our study and randomized into 2 groups. There were no significant differences among the 2 groups regarding the baseline characteristics (p > 0.05) (Table 1).

The D group included patients from 51 to 83 years old, in the HZ group - from 51 to 87 years old. The average age of patients in the 1st group was 67.25±1.9, and in the 2nd group - 69.21±1.25. (figure 1,2)

The duration of POD was measured in hours, starting from the moment of detection (diagnosis) and ending with the cessation of sedation due to the absence of POD, confirmed by the CAM-ICU and ICDSC scale. The assessment was carried out every 12-24 hours. In the haloperidol/zolomax group, the average duration of POD was 149.6±6.97 hours, which is significantly longer than in the dexmedetomidine group, where POD lasted 81.79±4.62 h (p = 0.002). Patients treated with dexmedetomidine were discharged from the surgical intensive care unit earlier than patients treated with haloperidol/zolomax. Thus, in the D group, the average number of days spent in the ICU was 3.4±0.17, and in the HZ group - 6.25±0.21 (p = 0.018).(see figure 3)

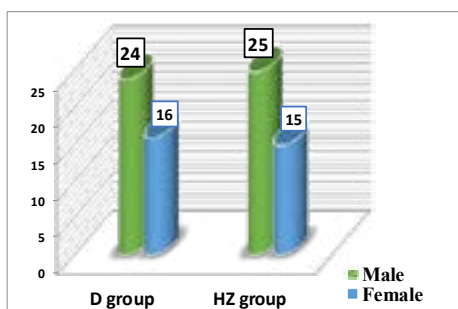


Fig.1 Gender ratio.

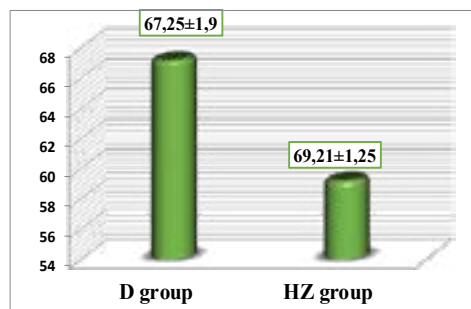


Fig. 2 Age ratio.

Table 2

**Baseline characteristics**

| Baseline characteristics | Group D (n= 40) | Group HZ (n= 40) | p-value |
|--------------------------|-----------------|------------------|---------|
| Age (years)              | 67.25±1.9       | 69.21±1.25       | 0.596‡  |
| Male/female              | 24/16           | 25/15            | 0.664   |
| Body mass index kg/m2    | 29.4 ± 4.6      | 28.9 ± 5.1       | 0.075‡  |
| Respiratory rate*        | 32.3 ± 8.8      | 32.6 ± 8.8       | 0.224‡  |
| pH*                      | 7.23 ± 0.08     | 7.22 ± 0.06      | 0.205*  |
| PaCO2, mm Hg*            | 51.6 ± 14.3     | 53.0 ± 15.9      | 0.438‡  |
| PaO2, mm Hg*             | 87.7 ± 11.1     | 85.5 ± 11.2      | 0.321*  |
| PaO2/FiO2*               | 196.6 ± 12.8    | 185.1 ± 21.5     | 0.985‡  |

n = Total number of patients in each group; quantitative data were expressed as the mean ± SD; qualitative data were expressed as a number (percentage). ‡Chi-square test; p < 0.05 is significant.

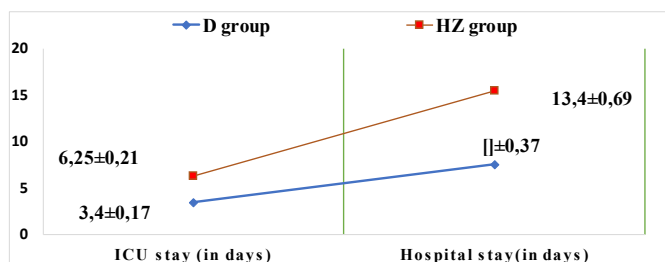


Fig. 3 Median ICU and Hospital LOS (in days) after diagnosing POD.

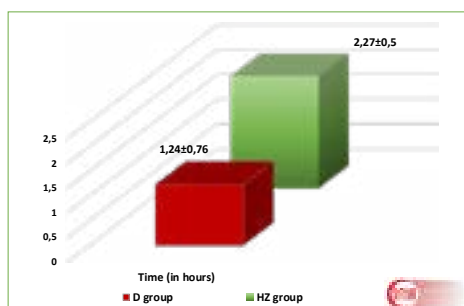


Fig. 4 Time duration for desired sedation level (RASS 0-3).

The time to achieve the desired level of sedation (RASS 0-3) was 1.24±0.76 hours in group 2 and 2.27±0.5 hours in group 1 (p = 0.002). (see figure 4)

**CONCLUSION**

The use of dexmedetomidine for sedation of patients with POD compared with haloperidol/zolomax leads to a decrease in the duration of POD and ICU stay, pro-

vides a more controlled sedation of the patient, showing a good sedation effect that occurred earlier compared to haloperidol/zolomax and faster regression of the main clinical manifestations of POD - agitation, disorientation and hallucinations with a lower incidence of side effects. Dexmedetomidine is more effective than haloperidol/zolomax for prevention of postoperative delirium during

NIV with lower incidence of endotracheal intubation and analgesia.  
NIV failure and lower need for supplementary sedation

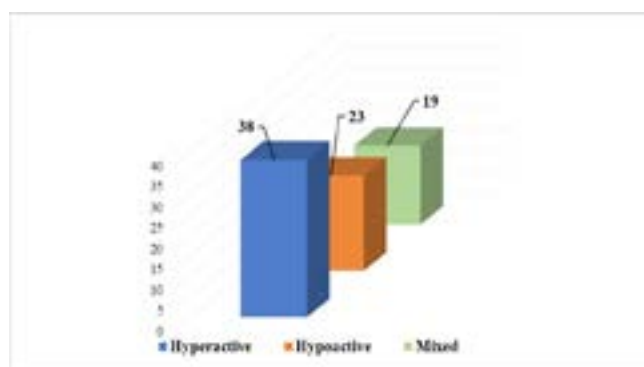


Fig. 5 Incidence of POD by subtypes n=80.

#### REFERENCES

1. Albrecht JS, Marcantonio ER, Roffey DM, Orwig D, Magaziner J, Terrin M, et al. Stability of post-operative delirium psychomotor subtypes in individuals with hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:970–976.
2. Brown CH, Probert J, Healy R, Parish M, Nomura Y, Yamaguchi A, et al. Cognitive decline after delirium in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2018; 129:406–416.
3. Devlin J.W., Roberts R.J., Fong J.J. et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care Med.* 2020; 38: 419–427.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (6th ed.), American Psychiatric Association, Washington, DC (2016) Google Scholar
5. Girard T.D., Pandharipande P.P., Ely E.W. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care.* 2018; 12 (3): S3.
6. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1157–1165. Erratum in: *N Engl J Med.* 2016;354(15):1655.
7. Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, Mattace-Raso F, Mosk CA, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2019; 14:1095–1117.
8. Kamholz B. Update on delirium: diagnosis, management, and pathophysiology. *Psychiatr Ann.* 2020;40(10) doi: 10.3928/00485718-20091229-05.
9. Li H., Li C.D., Yi X.D., Liu H., Liu X.Y. Analysis of risk factors for delirium in the elderly patients after spinal operation. *Chinese Beijing Da XueXue Bao.* 2019; 44: 467–270.
10. Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, et al. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res.* 2018;65:229–238.
11. O’Mahony R., Murthy L., Akunne A., Young J. Guideline Development Group. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann. Intern. Med.* 2018; Jun. 7; 154 (11): 746–751.
12. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резепов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2017;
13. Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., Горячев А.С., Соколова Е.Ю., Зайцев О.С. Делирий в реаниматологической практике. *Обзор литературы. Анестезиология и реаниматология.* 2019; 4:19–27

УДК 616.831-009.11-031.4

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПАТОЛОГИИ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЗОМ

Тияков А.Б., Мирзаев А.Г., Арифджанов К.С., Султонов Р.Р.  
Республиканский центр детской ортопедии МЗ РУз

### XULOSA

**Tadqiqot maqsadi.** O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika bolalar ortopediya markazida bosh miya falaji bilan og'riqan bemorlarda son bo'g'imlari patologiyasini jarrohlik usulida davolash natijalarini o'rganish.

**Materiallar va tekshiruv usullari.** Respublika bolalar ortopediya markazining neyroortopediya bo'limida 2019-2022 yillarda 4 yoshdan 16 yoshgacha bosh miya falaji, son spastik chiqishlari bilan og'riqan 60 nafar (32 o'g'il, 28 qiz) bemorlar jarrohlik usulida davolandi.

Bosh miya falaji turi bo'yicha bemorlar quyidagicha taqsimlandi: spastik diplegiya - 48 (80%) bemorlar, spastik serebral falajlik (ikki tomonlama gemiplegiya) - 12 (20%). Katta motor funksiyalari tasnifiga ko'ra GMFCS III - 8 (13,3%), IV - 28 (46,7%), V - 24 (40%).

**Natijalar.** Barcha holatlarda, operatsiyadan keyin chanoq son bug'imida xarakterlar amplitudasi oshdi. Atsetabulyar yetishmovchilik burchagi 35° dan yuqori bo'lgan holatlarda bo'g'im tomini Pemberton usulida atsetobuloplastika bajarish son boshchasini to'liq qoplash imkonini berdi. Barcha hollarda ko'stlar aro detorsion varuslovchi osteotomiya patologik valgus, detsentratsiya va yuqori antetorsiyasini bartaraf etishga muvaffaq bo'lindi.

Ilgari yurmagan 60 nafar bemorning 32 nafari yordamchi vositalar (xassa, xodunok) yordamida yura boshladi. GMFSC darajasi IV-V bo'lgan bemorlar kuchli og'riqlardan xalos bo'ldi, oyoqlarda deformatsiyalar bartaraf qilindi, xarakterlar xajmi oshdi, tos suyagining qiyshayishi kamaydi va bemorni parvarish qilish osonlashdi.

**Kalit so'zlar:** Bolalar serebral falaji, son spastik chikishi, kontrakturalar, deformatsiyalar.

Детский церебральный паралич (ДЦП) – заболевание с непрогредиентным течением, однако в процессе роста и развития пациентов, могут образоваться контрактуры суставов, деформации, подвывихи и вывихи в суставах конечностей, которые существен-

### SUMMARY

**The aim of the study.** Studying the results of surgical operations to correct the pathology of the hip joints in patients with cerebral palsy, carried out at the Republican Center for Pediatric Orthopedics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

**Material and methods.** In the department of neuroorthopedics of the Republican Center for Pediatric Orthopedics, 60 patients diagnosed with cerebral palsy aged 4 to 16 years (32 boys, 28 girls) were operated on in the period from 2019-2022.

According to the form of cerebral palsy, the patients were distributed as follows: spastic diplegia – 48 (80%) patients, spastic cerebral palsy (double hemiplegia) – 12 (20%). According to the classification of Gross motor functions GMFCS III – in 8 (13.3%), IV – in 28 (46.7%), V – in 24 (40%).

**Results.** In all cases, after surgery, the amplitude of hip abduction was more than 30°, flexion was more than 80°. Acetoplasty according to Pemberton made it possible to provide complete coverage of the femoral head with the acetabulum even at values of the acetabular angle of more than 35°. When performing VDO of the femur, in all cases we managed to eliminate pathological valgus, decentration of the femoral necks and antetorsion.

The 32 patients from the 60 who did not walk before, were able to walk with the help of assistive devices (walkers, canes). All children with hip subluxation achieved stable centering at the level of the bone components of the hip joint, improved gait. In patients with GMFCS level IV-V, a positive clinical effect was noted: relief of patients from pain, the absence of gross vicious positions of the limbs, reduced pelvic distortion, and patient care was facilitated.

**Keywords:** cerebral palsy, dislocation of the hip joint, surgical treatment.

но утяжеляют двигательный статус пациента и снижают реабилитационный потенциал [1,3,10,14].

У пациентов с тяжелыми спастическими формами детского церебрального паралича, по выраженности двигательных нарушений соответствующими



III-V уровням GMFCS [13], развивается вывих бедра, являющийся одним из наиболее частых, от 2,6 до 75% случаев [4,21,22], и значительно ухудшающих качество жизни, с ранним развитием коксартроза и болевым синдромом, порочным положением бедра, затруднением принятия комфортной позы и ухода за больными [5,18].

Ранние артрозные поражения развиваются к возрасту 13-14 лет [2,11,13]. Данное состояние сопровождается тяжелым болевым синдромом, нарушением возможности комфортно усадить пациента, порочные положения конечностей затрудняют выполнение гигиенических процедур и ухода за пациентом, существует значительный риск развития вторичного поясничного сколиоза и лордосколиоза, вторичных контрактур коленного сустава [17]. Кроме того, такая патология ведет к серьезному снижению функциональных возможностей, развитию трофических нарушений, потере возможности пассивной вертикализации, снижению социализации, развитию тяжелых степеней остеопороза и декомпенсации заболеваний внутренних органов [7-9,19,20].

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов хирургических операций по коррекции патологии тазобедренных суставов у больных детским церебральным параличом, проведенных в Республиканском центре детской ортопедии МЗ РУз.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении нейроортопедии Республиканского центра детской ортопедии в период с 2019-2022 гг. прооперировано 60 пациентов с диагнозом ДЦП в возрасте от 4 года до 16 лет (32 мальчика, 28 девочки).

По форме ДЦП пациенты распределились следующим образом: спастическая диплегия – 48 (80%) больных, спастический церебральный паралич (двойная гемиплегия) – 12 (20%). Согласно классификации больших моторных функций GMFCS III – у 8 (13,3%), IV – у 28 (46,7%), V – у 24 (40%).

Всем пациентам проводили рентгеновские исследования с учетом возрастных особенностей в двух проекциях: прямой и в отведении с внутренней ротацией. Индексирование ТБС производилось с определением показателей ШДУ, степень костного покрытия, угла антеторсии и процента миграции головки тазобедренного сустава (индекс Реймерса). При оценке функции ТБС определяли амплитуду движений и наличие контрактур.

По степени поражения ТБС вальгусная деформация проксимального отдела бедра и патологическая антеторсия в разной степени выраженности отмечены у всех пациентов. По степени нарушения анатомических соотношений головки бедренной кости и вертлужной впадины патология суставов распределилась следующим образом: подвывих бедра односторонний – 9, подвывих бедра двусторонний – 12, вывих бедра односторонний – 13, вывих бедра двусторонний – 26 больных.

Пациентам выполнялись следующие операции: внесуставная межвертельная медиализирующая деторсионно варизирующая остеотомия бедра (ДВО) – 42 операции, открытое вправление вывиха бедра – 52 операции, ацетобулопластика по Пембертону – 26, резекция проксимального отдела бедра и подвертельная вальгизирующая остеотомия по Mc Hale - 4, миотомия аддукторов – 8 операций.

При открытом вправлении вывиха бедра межвертельную деторсионно варизирующую остеотомию (ДВО) бедра, дополняли всегда миотомией подздошно поясничной мышцы. Величина деторсии определялась суммарным углом антеторсии и внутренне ротационной установки бедра, для этого производили (при необходимости) теномиотомию наружных ротаторов и лишь после этого фиксировали фрагменты, оставляя антеторсию в пределах 15-30°, варизацию проводили до 110° учитывая естественную вальгизацию шейки бедра. Удаленный из подвертельной области костный фрагмент клиновидной формы планировали с учетом коррекции и необходимостью декомпрессии, далее эти отломки использовали для фиксации таза после остеотомии.

В случае соха valga и подвывихе головки бедренной кости при хорошо развитой крыше выполнялась внесуставная межвертельная ДВО бедра. Показания к внесуставной межвертельной ДВО бедра были следующими: антеторсия проксимального отдела бедра более 40°, вальгусная деформация шейки бедра более 140°, процент миграции головки составил 30-80%. При необходимости межвертельная ДВО бедра дополнялась ацетобулопластикой по Пембертону. Операции на ТБС ограничивают вертикализацию пациента на срок от 2 до 5 месяцев (в зависимости от объема операции, необходимости одно или двустороннего хирургического лечения, консолидации области остеотомии).

Резекция проксимального отдела бедра и подвертельная вальгизирующая остеотомия по McHale выполнялась из доступа по Смит Петерсону. При последовательной диссекции тканей в верхней части доступа важно найти промежуток между *m.gluteus medius et m.tensor fasciae latae*. Дистальная часть доступа производится классически: с L-образной мобилизацией и отсечением *m.vastus lateralis* от области у основания большого вертела, поднадкостничным выделением проксимального отдела бедренной кости. После T-образного рассечения капсулы производилась резекция головки и шейки бедра с расположением остеотомии у основания шейки. Уровень клиновидной остеотомии с основанием треугольника, обращенным кнаружи и слегка кзади и величиной клина 45° располагался сразу под малым вертелом. После поднадкостничного выполнения остеотомии, к остаткам сухожилия подшивалась круглая связка головки бедра в положении частичного погружения малого вертела в вертлужную впадину. Фиксация пластины (использовалась пластина LCP) к проксималь-

ному фрагменту тремя шурупами производилась не строго во фронтальной плоскости, а со смещением кзади на  $15^{\circ}$ - $20^{\circ}$  для обеспечения в будущем лучшего упора в кости таза. Дополнительная иммобилизация с антитротационным упором требовалась в течение 6 недель. Очевидным преимуществом данного метода является сохранение опорности нижней конечности при вертикализации пациента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы наблюдали за развитием начальных признаков нестабильности сустава потому, что динамика данных показателей с возрастом является важнейшим фактором, определяющим показания к хирургической коррекции больных с ДЦП. Решение о необходимости хирургического лечения принимали с учетом мнения всех специалистов, принимающих участие в реабилитации пациента: неврологов, врачей ЛФК, ортопедов. Планируя хирургическое лечение, необходимо учитывать возраст пациента, неврологический и двигательный статус, клинические данные (ортопедический осмотр), данные рентгенографии ТБС в динамике.

Рентгенологически у всех пациентов до операции выявлялись: дефицит покрытия головки бедренной кости крышей впадины – миграционный индекс (индекс Реймерса), патологическая вальгизация шеек бедер и патологическая антеторсия шеек бедер, децентрация шеек бедер, патологический ацетабулярный индекс.

Под нестабильностью ТБС нами подразумевался миграционный индекс более 10%. GMFCS I уровня индекс колебался от 0 до 30%, II уровня от 5 до 40%, III уровня от 5 до 60%, IV-V уровня от 15 до 100%.

Показатели ШДУ на всех уровнях превышали возрастные нормативы. Начиная с GMFCS III уровня GMFCS происходит значительное увеличение ШДУ- $150 \pm 6^{\circ}$ , IV-V уровня  $155 \pm 10^{\circ}$ .

Во всех случаях после операции отмечали амплитуду отведения бедра более  $30^{\circ}$ , сгибание – более  $80^{\circ}$ . Ацетопластика по Пембертону позволяла обеспечить полное покрытие головки бедра вертлужной впадиной даже при значениях ацетабулярного угла более  $35^{\circ}$ . При выполнении ДВО бедра во всех случаях нам удалось устранить патологическую вальгизацию, де-

центрацию шеек бедра и антеторсию.

Из 60 ранее не ходивших больных, 32 получили возможность ходить с помощью вспомогательных средств (ходунки, трость). У всех детей с подвывихом бедра достигнута стабильная центрация на уровне костных компонентов тазобедренного сустава, улучшилась походка. У больных с GMFCS IV-V уровня отмечен положительный клинический эффект: избавление пациентов от болей, отсутствие грубых порочных положений конечностей, уменьшился перекос таза, облегчен уход за пациентом.

К концу года наблюдения у 7 пациентов мы отметили развитие контрактур в других суставах, в связи с повышением мышечного тонуса. Релюксация – у 1 больного, миграция металлоконструкции – у 2, иммобилизационный остеопороз и перелом дистального отдела бедра – у 2, контрактуры суставов нижних конечностей – у 2 больных, связанные с нарушением ортопедического режима и малоподвижностью ребенка. Все больные были GMFCS IV-V уровня тяжести.

Клинический пример 1. Пациент, 10 лет, Диагноз: ДЦП. Спастическая диплегия. Двухсторонний спастический вывих бедер. GMFCS IV. Сопутствующий: Врожденная гидроцефалия. СПО. Поступил для оперативного лечения по поводу двухстороннего вывиха бедра (рис. 1), сопровождавшегося выраженными приводящими и сгибательными контрактурами, а также невозможностью осуществлять пассивную вертикализацию, постуральный менеджмент, гигиенические процедуры крайне затруднительны. Родители отмечали появление болевого синдрома при манипуляциях с конечностями. Пациенту последовательно, с перерывом 1,5 мес. выполнены оперативные вмешательства: деротационно-варизирующая остеотомия бедренной кости, ацетабулопластика по Пембертону (рис. 2). На контрольном осмотре отмечалась симметричная амплитуда пассивных движений в тазобедренных суставах (полное сгибание и разгибание, симметричные ротационные движения, отведение более  $40^{\circ}$ ), отсутствие болевого синдрома, благоприятные условия для проведения постурального менеджмента.



Рис. 1. Рентгенография таза до операции



Рис. 2 Рентгенография таза через 2 месяца после операции.

Клинический пример 2. Пациент А., 14 лет. Диагноз: ДЦП, двойная спастическая гемиплегия, GMFCS V, MACS V (Рис. 3). При поступлении родители предъявляли жалобы на сложности ухода за ребенком, болезненность при малейших манипуляциях, в том числе, обычных гигиенических процедурах, попытках изменить позицию ног (согнуть, отвести бедра), ребенок плохо спал из-за сильного болевого синдрома в согнутом положении. Ортопедическое хирургическое лечение не проводилось. Пассивные движения в тазобедренных суставах сопровождались болевым синдромом амплитудой 6-7 баллов. Проведенная рентгенография выявила двусторонний вывих бедер, потерю сферичности головок. Рентгенологические значения: индекс Reimers слева

и справа составил 100 %; проекционный ШДУ слева 160° справа 162°. С целью увеличения пассивной амплитуды движений, снижения или ликвидации болевого синдрома, достижения пассивной позы сидя, улучшения условий для проведения пострурального менеджмента, выполнены Резекция проксимального отдела бедра и подвертельная вальгизирующая остеотомия по Mc Hale справа (Рис.4). Отмечена деформация резецированной части головки бедренной кости, отсутствие хрящевой поверхности, трофические язвы (Рис. 5). Сразу после операции отмечено снижение болевого синдрома. Данный клинический пример иллюстрирует эффективность такого паллиативного вмешательства с точки зрения достижения именно этих целей.



Рис. 3. Рентгенография таза до операции.



Рис. 4. Рентгенография таза после операции



Рис. 5. Вид головки правой бедренной кости (после резекции)

Известно, что вывихи бедра у детей с ДЦП сопровождаются контрактурами и болевым синдромом. В работе многих зарубежных авторов [7,11] показана прямая корреляционная связь у детей с ДЦП между индексом Reimers и степенью ухудшения качества жизни, изученной с помощью Caregiver Priorities and Child Health Index of Life with Disabilities [6,12,18]. Было показано, что реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе при тяжелых формах ДЦП улучшают качество жизни детей с точки зрения снижения болевого синдрома, улучшая условия для мобильности, выполнения различных движений и ухода.

Анализируя клинические материалы, мы пришли к выводу, что наилучшие результаты лечения получены при операции у пациентов с coxa valga дошкольного, младшего школьного возраста, II–III уровня GMFCS. Худшие результаты получены при хирургическом лечении вывихов у детей старшего возраста, IV–V уровня GMFCS. Как отмечалось выше, само по себе хирургическое лечение патологии ТБС у детей с ДЦП не гарантирует ходьбу пациента, а только создает предпосылки для возможности поставить пациента на ноги.

У детей раннего возраста процесс реабилитации должен быть непрерывным. Операция, длительный послеоперационный период, измененный двигательный стереотип на неопределенное время ограничи-

вают реабилитационный процесс. Наблюдения показывают, что запрет вертикализации и ходьбы, при выявлении подвывиха у больных младшего возраста, является заблуждением. Обездвиживание такого пациента резко ослабляет стабилизирующие сустав ягодичные мышцы, что не способствует его правильному развитию.

#### ВЫВОДЫ:

1. Состояние ТБС у детей с ДЦП должно контролироваться с раннего возраста, с оценкой динамики развития суставов (наблюдение специалистом и контрольное рентгенографическое исследование). При отрицательной рентгенологической динамике показано хирургическое лечение, основанное на принципах своевременности хирургического вмешательства, адекватности объема оперативного лечения и постоянного контроля.

2. Наблюдения показывают, что запрет вертикализации и ходьбы, при выявлении подвывиха у больных младшего возраста, является заблуждением. Обездвиживание такого пациента резко ослабляет стабилизирующие сустав ягодичные мышцы, что не способствует его правильному развитию.

3. Проведение хирургической коррекции патологии тазобедренных суставов у больных детским церебральным параличом, положительно влияет на качество жизни пациента и его социализацию, устраняет болевой синдром, облегчает уход за таким па-

циентом.

4. Как показывает практика, с целью получения лучшего результата, проведение подобных операций целесообразно в более раннем возрасте.

5. Неоправданная задержка хирургического лечения патологии тазобедренных суставов обрекает пациентов с ДЦП на колясочный, лежачий образ жизни и ухудшает качество жизни такого пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жердев К.В., Челпаченко О.Б., Унанян К.К., Эткин П.А. Нейроортопедические аспекты коррекции спастической нестабильности тазобедренного сустава у детей с детским церебральным параличом // *Детская хирургия*. -2015. -№6. -С. 7-12.
2. Томов А.Д., Дьячков К.А., Попков Д.А. Клинико-рентгенологические результаты многоуровневых оперативных вмешательств при подвывихе и вывихе бедра у детей с ДЦП // *Гений Ортопедии*. -2018. -Т. 24, -№ 1.-С. 24-32.
3. Транковский С.Е., Малахов О.А. Малахов О.О. и др. Хирургическая коррекция патологии тазобедренных суставов у детей с ДЦП // *Детская хирургия*. -2013. -№5, -С.4-7.
4. Brunner R and Baumann JU. Long-term effects of intertrochanteric varus-derotation osteotomy on femur and acetabulum in spastic cerebral palsy: an 11- to 18-year follow-up study // *J Pediatr Orthop*. -1997. -№17. -P.585–591.
5. Chang F.M., May A., Faulk L.W., Flynn K., Miller N.H., Rhodes J.T., Zhaoxing P., Novais E.N. Outcomes of isolated varus derotational osteotomy in children with cerebral palsy hip dysplasia and predictors of resubluxation *J. Pediatr. Orthop*// -2018;- №38. - P.274–278.
6. Dobson F., Boyd R.N., Parrott J., Natrass G.R., H K Graham. Hip Surveillance in Children With Cerebral Palsy. Impact on the Surgical Management of Spastic Hip Disease // *J Bone Joint Surg Br* . -2002. -Vol.84. -N5. P. 720-726.
7. Graham H.K. Painful hip dislocation in cerebral palsy // *Lancet*.-2002. -N 359. -P.907–908.
8. Häggglund G, Andersson S, Dümpe H, Lauge-Pedersen H, Westbom L. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy: The first ten years of a population-based prevention programme // *J Bone Joint Surg Br*. -2005; -N87-B. -P. 95–101.
9. Hoon Park, Sharkawy Wagih Abdel-Baki, Kun-Bo Park, Byoung Kyu Park, Isaac Rhee, Seung-Pyo Hong, Hyun Woo Kim. Outcome of Femoral Varus Derotational Osteotomy for the Spastic Hip Displacement: Implication for the Indication of Concomitant Pelvic Osteotomy // *J Clin Med*. -2020 -Vol.9. -N1. -P.256.
10. Huh K., Rethlefsen S.A., Wren T.A., Kay R.M. Surgical management of hip subluxation and dislocation in children with cerebral palsy: Isolated vdro or combined surgery?//*J. Pediatr. Orthop*.-2011. -N 31. -P. 858–863.
11. Jung N H, Pereira B, Nehring I, Brix O, Bernius P, Schroeder S A, Kluger G J, Koehler T, Beyerlein A, Weir S, von Kries R, Narayanan U G, Berweck S, Mall V.. Does hip displacement influence health-related quality of life in children with cerebral palsy? // *Dev Neurorehabil*. -2014. Vol.17. N6. -P. 420–425.
12. Kjersti Ramstad, Reidun B Jahnsen, and Terje Terjesen. Severe hip displacement reduces health-related quality of life in children with cerebral palsy. A population-based study of 67 children // *Acta Orthop*. -2017. Vol. 88. -N2. -P. 205–210.
13. Miller F., Bagg M.R. Age and migration percentage as risk factors for progression in spastic hip disease // *Dev Med Child Neurol*. -1995. -N37. -P. 449–455.
14. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and Reliability of a System to Classify Gross Motor Function in Children With Cerebral Palsy // *Dev Med Child Neurol*. -1997. -Vol. 39. -N. 4. -P. 214-223
15. Reimers J. The stability of the hip in children. A radiological study of the results of muscle surgery in cerebral palsy // *Acta Orthop Scand Suppl*. -1980. -N184. -P.1–100.
16. Robin J., Graham H.K., Selber P. Proximal femoral geometry in cerebral palsy: a population-based cross-sectional study// *J Bone Joint Surg Br*. -2008. -N90. -P.1372–1379.
17. Rutz E., Vavken P., Camathias C. Long-Term Results and Outcome Predictors in One-Stage Hip Reconstruction in Children with Cerebral Palsy// *J Bone Joint Surg Am*. -2015. -N97. -P.500–506.
18. Shore B.J., Graham H.K. Management of moderate to severe hip displacement in nonambulatory children with cerebral palsy // *JBJS Rev*.- 2017. -N5. -P. e4.
19. Shore B.J., Yu X., Desai S., Selber P., Wolfe R., Graham H.K. Adductor surgery to prevent hip displacement in children with cerebral palsy: The predictive role of the gross motor function classification system // *J. Bone Jt. Surg. Am*. -2012. -N94. -P.326–334.
20. Shore B.J., Zurakowski D., Dufreny C., Powell D., Matheney T.H., Snyder B.D. Proximal femoral varus derotation osteotomy in children with cerebral palsy: The effect of age, gross motor function classification system level, and surgeon volume on surgical success // *J. Bone Jt. Surg. Am*. -2015. -N97. -P.2024–2031.
21. Soo B, Howard JJ, Boyd RN, et al. Hip displacement in cerebral palsy // *J Bone Joint Surg Am*. -2006. -N88. -P.121– 29.
22. Terjesen T. The natural history of hip development in cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol*. -2012. -N 54. -P.951–7.

УДК : 616.71 - 001.5/1.6 : 576.7 - 053.2

## УЗУН НАЙСИМОН СУЯКЛАР БИРЛАМЧИ ВА ҚАЙТА СИНИШЛАРИ БИТИШ СОҶАСИДА ЎСИШ ДАВРИДАГИ ТЎҚИМАЛАР ГЕМОДИНАМИКАСИ ВА ҲАРОРАТИ (IN VIVO ТАЖРИБА)

Қосимов А.А.<sup>1,2</sup>, Ходжанов И.Ю.<sup>1,2</sup>, Кононович Н.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тошкент тиббиёт академияси,

<sup>2</sup>ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий марказ,

<sup>3</sup>Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги «Академик Г.А. Илизаров номидаги «ВТО РНЦ» Федерал давлат бюджет муассасаси, Курган ш., Россия

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность:** Адекватное кровообращение в костях и мягких тканях во время заживления переломов конечностей является одним из основных факторов достижения положительных результатов, особенно при лечении детских заболеваний.

**Цель исследования.** Эксперимент *in vivo* заключается в изучении специфических характеристик температурных реакций и кровообращения в период роста первичных и повторных переломов большеберцовой кости.

**Материалы и методы исследования.** В эксперименте *in vivo* у крыс в процессе роста был смоделирован перелом большой берцовой кости, и они были зафиксированы внешней конструкцией. После моделирования перелома фиксацию продолжали до завершения в серии 1 (n=18). Во 2-й серии (n=18) через 21 день была проведена рефрактеризация пораженного участка и повторная фиксация до полного заживления мест переломов. Перед началом экспериментальной работы по проекции перелома; через 21 день после моделирования перелома и остеосинтеза; через 35 дней после моделирования перелома или рефрактерности; через 28 дней после снятия фиксации исследовали кровообращение и температуру в тканях.

**Результаты.** Температурная реакция и кровообращение в тканях в области уплотнения кости при первичных переломах или рефрактерах, когда фиксатор был снят на ранней стадии, были однотипными, но с разной степенью четкости. Были выявлены три типа реакций: 1) снижение температуры тканей более чем на 1°C (r=0,02) и снижение скорости кровотока более чем на 75% от нормы (r=0.003); ); 2) 3-кратное увеличение скорости кровотока при неизменном венозном кровообращении и снижении локальной температуры тканей более чем на 1,7°C (r=0,0006); 3) снижение скорости кровотока не менее чем на 30% (r=0,02) при незначительном увеличении венозного кровообращения и незначительном повышении температуры тканей (r=0,56). У животных 1-й серии, независимо от типа гемодинамики, все параметры нормализовались в конце фиксации и

### SUMMARY

**Topicality:** Adequate blood circulation in bones and soft tissues during the healing of limb fractures is one of the main factors for achieving positive results, especially in the treatment of children's diseases.

**The aim of the study.** *in vivo* experiment consists of studying the specific characteristics of temperature reactions and blood circulation during the growth period of primary and re-fractures of the tibia.

**Materials and methods of research.** in an *in vivo* experiment, a large tibial fracture was modeled in rats during growth, and they were fixed with an external construct. After fracture modeling, fixation was continued until completion in Series 1 (n=18). In series 2 (n=18), refracture was performed at the affected area after 21 days and re-fixation until the fracture sites were complete. Before starting experimental work on fracture projection; 21 days after fracture modeling and osteosynthesis; 35 days after fracture or refracture modeling; after removal of fixation, blood circulation and temperature in tissues were studied 28 days later.

**Results.** The temperature response and blood circulation in the tissues in the area of bone packing in primary fractures or refractures where the fixation was removed early were of the same type, but with different degrees of clarity. Three types of reactions were revealed: 1) decrease in tissue temperature by more than 1°C (r=0.02) and decrease in blood flow rate by more than 75% of the norm (r=0.003); ); 2) 3-fold increase in blood flow rate in case of unchanged venous blood circulation and decrease in tissue local temperature by more than 1.7°C (r=0.0006); 3) not less than 30% decrease in blood flow rate (r=0.02) when there is an insignificant increase in venous blood circulation and a slight increase in tissue temperature (r=0.56). In animals of the 1st series, regardless of the type of hemodynamics, all parameters normalized at the end of fixation and did not change thereafter. In series 2, 28 days after removal of fixation, tissue temperature and venous blood circulation normalized in animals with first and second type of hemodynamics, blood flow rate decreased more than 3 times (r=0.002). In the third type of hemodynamics, tissue temperature normalized, venous blood circula-

впоследствии не изменялись. Во 2-й серии, через 28 дней после снятия фиксации, температура тканей и венозное кровообращение нормализовались у животных с первым и вторым типом гемодинамики, скорость кровотока снизилась более чем в 3 раза ( $r=0,002$ ). При третьем типе гемодинамики нормализовалась температура тканей, усилилось венозное кровообращение, а скорость кровотока увеличилась в 1,5 раза ( $r=0,002$ ).

**Вывод.** Кровообращение и температура тканей нормализовались во время завершения фиксации в условиях заживления первичного перелома. В это время консолидация рефрактеров сопровождалась очень выраженными изменениями сосудисто-вазомоторных реакций, которые сохранялись в течение 1 месяца после снятия фиксации.

**Ключевые слова:** опыт, перелом, рефракция, гемодинамика, температура тканей.

Айни пайтга қадар найсимон суяклар диафизи рефрактурасининг олдини олиш ва даволаш муаммоси, хусусан, кичик ёшдаги беморларда ўз долзарблигини йўқотмаган. Турли муаллифлар томонидан тақдим этилган маълумотларга кўра рефрактураларнинг учраш частотаси 0,4% дан 21,3% гача ўзгариб туради ва пасайиш тенденциясига эга эмас [1; 2; 3]. Ушбу патологик ҳолатнинг сабаблари турлича бўлиши мумкин. Беморларнинг етарлича клиник ва лаборатор текширилмаслиги, суяк шикастланишининг кўриниши ва локализацияси, синиқ бўлақларининг нотўғри жойлашиши, иммобилизациянинг етарлича бўлмалиги ва танланган даволаш усулидан қатъи назар, иммобилизацияни бажаришдаги хатолар, жароҳатланган сегментда оператив аралашувлар ва репозицион манипуляциялар бажарилишининг катта миқдори, танада тизимли касалликларнинг мавжудлиги, остеомиелитик шикастланиш кабиларни улардан асосийлари деб ҳисоблаш одат тусига кирган. Суяк битиши соҳасида рефрактуралар шаклланиши сабаби сифатида иммобилизацияни эрта тўхтатишни ҳам кўрсатиш мумкин, чунки бу пайтда репаратив остеогенез жараёнлари ҳали якунига етмаган ва суяк қадоғи механик юкламаларга етарлича барқарорликка эга бўлмади.

Синишларнинг битиш белгиларини аниқлаш фиксаторларни олиб ташлаш тўғрисида қарор қабул қилишда ҳал қилувчи роль ўйнайди. Бу борада икки стандартли (тўғридан-тўғри ва ён томондан) проекцияларда рентгенография қилиш умумқабул қилинган усул ҳисобланади, битиш соҳасида уч ёки тўрт томонлама узлуксиз кортикал пластинканинг мавжудлиги консолидация белгиси саналади [4; 5]. Бироқ айрим муаллифлар фикрича, рентгенограмманинг стандарт визуал баҳоси ҳамisha ҳам информатив ҳисобланмайди [6; 7]. Шунинг учун суяк регенерати сифатини баҳолашнинг информатив, қиммат бўлмаган, осон бажариладиган, ноинвазив ёки каминвазив усулларини қидиришлар ҳали давом

tion increased, and blood flow rate increased 1.5 times ( $r=0.002$ ).

**Conclusion.** Blood circulation and tissue temperature were normalized during the completion of fixation in primary fracture healing conditions. At this time, consolidation of refractures was accompanied by very marked changes in vascular vasomotor responses, which persisted for 1 month after removal of fixation.

**Keywords:** experience, fracture, refraction, hemodynamics, tissue temperature.

эттирилади [8; 9; 10]. Синишлар ва суяк нуқсонлари тузалиши тезлигини башоратлашда суяк ва юмшоқ тўқималарда қон оқимини ўлчаш усули кўп сонли муаллифлар томонидан истиқболли усул сифатида кўрсатилган [11; 12; 13].

Кўп сонли тадқиқот ишларида катта ёшли беморларда ҳам, болаларда ҳам қон айланишининг бирламчи синиш турли босқичларида сегмент тўқималардаги ўзига хос хусусиятлари тўғрисида маълумотлар берилган [14; 15; 16; 17]. Бироқ мавжуд адабиётларда рефрактуралар консолидацияси, хусусан, иммобилизацияни эрта тугатишда гемодинамиканинг ўзгаришлари тўғрисида маълумот йўқ. Шунга кўра гемодинамик ўзгаришлар ва унга боғлиқ бўлган бошқа жараёнлар, жумладан, бирламчи ва қайта синишлар шаклланиш соҳасида ҳарорат реакцияларини ўрганиш муҳим илмий ҳамда клиник аҳамият касб этади.

**Тадқиқотнинг мақсади** – *in vivo* тажрибада ҳарорат реакциялари ва катта болдир суяги бирламчи ва қайта синишлари битиш соҳасида ўсиш даврида қон айланишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганишдан иборат.

**ТАДҚИҚОТНИНГ МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАРИ**

Тадқиқотнинг дизайни. *In vivo* тажриба учун ҳар иккала жинсдаги, *Wistar* чизиғидаги вазни 306 граммдан 506 граммгача бўлган 36 та каламуш танлаб олинди. Барча ҳолатларда ўнг катта болдир суяги диафизи ўртасидан кўндаланг остеотомия амалга оширилди. Суяк синиқлари ташқи монологатерал конструкция билан қотирилди. Операциядан кейин ҳайвонлар иккита тажриба сериясига тасодифий равишда бўлинди. 1-серияда бирламчи синиш моделлаштирилгандан кейин (истисно этиш мезонларини ҳисобга олган ҳолда – ушбу серия бўйича 18 та операция қилинган ҳайвондан  $n=13$  тасида) суяк синишининг битганлиги клиник ва рентгенологик усулларда қайд этилгунга қадар фиксация давом

этирилди. 2-серияда операциядан 21 сутка ўтгач, шикастланиш соҳасида синиқларга флексион юклама қўйиш орқали рефрактура моделлаштирилди ( $n=18$ ) ва синган жойлар битгунга қадар такрорий ташқи остеосинтез амалга оширилди [18].

Мувофиқлик мезонлари: Тажрибада 5–6 ойлик клиник соғлом ҳайвонлардан фойдаланилди.

Истисно этиш мезонлари: Тажрибанинг 1-сериясида 5 та ҳайвонда суяк битиши қайд этилган ва ташқи фиксация тўхтатилгандан кейин 28 суткагача бўлган даврда суяк қадоғи соҳасида рефрактура шаклланди. Ушбу ҳолат истисно этиш мезони сифатида баҳоланди ва ушбу ишдан олинган натижалар таҳлилида бу ҳолатлар ҳисобга олинмади. Мос ҳолда тажрибанинг 1-серияси 18 та операция қилинган ҳайвон ўрнига 13 та жониворни ўз ичига олди.

Тажрибани ўтказиш шартлари: Барча жониворлар вивариум шароитида индивидуал катакларда сақланди. Бино ичи бир хил ёритиш шароити ва ҳарорат режими билан таъминланган. Рационда озикавий воситалари бир хил тарзда мувофиқлаштирилган емиш ва тоза ичимлик сувидан фойдаланилди.

Физиологик текширишлар айнан битта тадқиқотчи томонидан махсус жиҳозланган бинода бажарилди.

Тадқиқотнинг давомийлиги: Тадқиқот олдига қўйилган мақсадга эришиш учун қуйидаги босқичларда суяк жароҳати проекциясида тўқималардаги қон айланиши ва ҳарорат ўрганилди: тажриба ишлари бошланишидан олдин; 1 ва 2-серияларда синиш моделлаштирилиши ва остеосинтездан кейин 21 сутка ўтгач; 1-серияда синишнинг моделлаштирилиши ва остеосинтездан кейинги 35 кунлик фиксациядан сўнг; 2-серияда рефрактура ва остеосинтез моделлаштирилганидан кейин 35 сутка ўтганда; 1 ва 2-серияларда суяк битишига эришилиб, ташқи фиксация олиб ташланганидан кейин 28 сутка ўтганда.

Физиологик текширишлар жараёнларининг тавсифи, тадқиқотдан олинган асосий натижалар ва уларни рўйхатга олиш усуллари: Тадқиқот РГПА-6/12 «РЕАН-ПОЛИ» (НПКФ «МЕДИКОМ-МТД», Россия) реограф-полианализатори ва унинг таркибига кирувчи комплект жиҳозлар ёрдамида бажарилди.

Ҳайвонларга мушак ичига 2–5 мг/100 г дозада Золетил препаратини киритиш йўли билан нархоз берилди. Шундан кейин тажриба учун мўлжалланган сегментнинг медиал юзасидан тери қопламаси шикастланиши истисно этилган ҳолда жунлар қайчи ёрдамида эҳтиёткорлик билан олиб ташланди. Тўқималарнинг локал ҳароратини қайд этиш учун (Т, °С) синиш проекциясида ДТ –3 контактли ҳарорат датчиги ўрнатилди. Термометрия 3 минут давомида бажарилди. Кейин худди шу соҳада 1 минут давомида ФПГ – 2 датчиги (ташқи) ёрдамида фотоплетизмография амалга оширилди. Тез қон билан тўлишнинг максимал тезлиги (ТҚТМТ, Ом/с) ва секин қон билан тўлишнинг ўртача тезлиги (СҚТЎТ, Ом/с) ўзгариш характерида кўра йирик, ўрта ва майда калибрли

артерияларнинг вазомотор реакциялари баҳоланди. Веноз қон айланишини баҳолаш учун веноз қон айланиш индекси (ВҚАИ, %) ўзгаришлари таҳлил қилинди. Тажрибавий текширишлар бошланишидан олдин ва 15 та интакт ҳайвондан олинган ўрганилган кўрсаткичлар қийматларидан меъёр сифатида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг қўшимча натижалари ва уларни рўйхатга олиш усуллари: Текшириш босқичларида қўшимча равишда худди ўша мосламада электрокардиографияни бажариш орқали юрак қисқаришлари частотаси (ЮҚЧ) қайд этилди. Шунингдек, электрон термометр ёрдамида тананинг умумий ҳарорати (Тумум) ҳам ўлчанди. Текширишлар давомида суяк жароҳати проекциясида юмшоқ тўқималарда патологик ўзгаришлар (экссудатив яллиғланиш, гематомалар ва бошқалар) мавжудлиги визуал қайд этилди.

Статистик таҳлил: Миқдорий маълумотларга AtteStat 13.1 (Россия) дастуридан фойдаланиб статистик ишлов берилди. Миқдорий кўрсаткичлар йиғиндиси қуйи ва юқори квартиллар (Q1–Q3) медианаси (Me) қийматлари ёрдамида тавсифланди. Фарқлар ишончлилиги жуфт ва мустақил танланмалар учун Вилкоксон мезони бўйича баҳоланди. Аҳамиятлиликнинг  $p < 0,05$  даражаси бўлганда фарқлар аҳамиятли саналди.

Ахлоқий меъёрлар: Тадқиқот бошланишидан олдин локал ахлоқлар комитетидан уни ўтказиш бўйича ижобий қарор олинди. Тадқиқотни амалга оширишда Европа парламенти ва Европа Иттифоқи Кенгашининг 2010 йил 22 сентябрдаги илмий мақсадларда фойдаланиладиган ҳайвонлар ҳимояси бўйича 2010/63/EU Тадқиқотлар ва бошқа илмий мақсадлар ҳамда директивалар учун фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонлар ҳимоясига доир Европа конвенциясига мувофиқ ҳайвонларга инсоний муносабатда бўлиш тамойилларига амал қилинди [19].

#### НАТИЖАЛАР

Тадқиқотнинг асосий натижалари: Тадқиқотни амалга ошириш давомида ҳайвонларнинг ўлими ҳолати қайд этилмади. Ўрганилган кўрсаткичларнинг қуйидаги меъёрий аҳамиятлари аниқланди: Т – 31,1 (30,48–31,81) °С, ТҚТМТ – 2,3 (1,76–2,55) Ом/с, СҚТМТ – 0,88 (0,54–1,49) Ом/с, ВҚАИ – 56,73 (53,4–65).

Тўқималарнинг локал ҳарорати ва ФПГ текширишни бажариш давомида олинган натижалар таҳлилида аппаратли фиксация даврида ўрганилган параметрларнинг ўзгаришлар динамикаси турлича бўлди.

Оператив амалиётлар бажарилгач, 21 суткадан кейин текширилган ҳайвонларнинг 38,7% ( $n=12$ ) ида операцияга қадар олинган даражалар билан таққосланганда ҳароратнинг 1,11°С га ишончли пасайганлиги кузатилди ( $p=0,02$ ). ТҚТМТ ва СҚТМТ параметрлари мос ҳолда 75,77% ( $p=0,003$ ) ва 79,76% ( $p=0,03$ )га камайган. Худди шундай динамикали ҳолатлар орасида (кейинги ўринларда – ҳайвонлар «Т↓ ТҚТМТ↓ СҚТМТ↓», расмларда «Тип ↓↓↓»)»

50% ҳайвонлар тажрибаларнинг 1-сериясига ва мос ҳолда 50%и 2-серияга киритилди. Ушбу кузатувларда ВҚАИнинг 20% дан ошиши қайд этиб борилди ( $p=0,01$ ).

Бошқа кузатувларда (38,7%;  $n=12$ ) Тнинг сезиларли даражада  $1,77^{\circ}\text{C}$  га камайиши юз берди ( $p=0,0006$ ). Шу билан бирга ТҚТМТ ва СҚТМТ мос ҳолда 2,97 баробар ( $p=0,006$ ) ҳамда 2,96 баробар ошди ( $p=0,01$ ) (кейинги ўринларда – ҳайвонлар «Т↓ ТҚТМТ↑ СҚТМТ↑», расмларда «Тип ↑↑↑»). Бундай ҳолатларда уларнинг 33,3%и 1-серияга ( $n=4$ ), 66,7%и эса 2-серияга кирди ( $n=8$ ). Ушбу ҳайвонларда веноз қон айланишининг интенсивлиги бузилмади, ВҚАИ аҳамияти, гарчи операциядан олдинги даражасидан бироз ошган бўлса ҳам, меъёрга мос келди ( $p=0,03$ ).

Ҳайвонларнинг 22,6% ида ( $n=7$ )Тнинг аҳамиятсиз даражада ўртача  $0,32\pm 0,2^{\circ}\text{C}$  га ошганлиги аниқланди ( $p=0,56$ ), бироқ ТҚТМТ ва СҚТМТ 29,82% ( $p=0,02$ ) ҳамда 10,07% ( $p=0,02$ )га ишончли пасайди. Бундай ҳолатда уларнинг 42,9%и 1-серияга ( $n=3$ ), 57,1%и эса 2-серияга киритилди ( $n=4$ )(кейинги ўринларда – ҳайвонлар«Т↑ ТҚТМТ↓ СҚТМТ↓», расмларда «Тип ↑↓↓»). Ушбу ҳайвонларда бутун кузатув даврида веноз қон айланиши кучайишига заиф тенденция аниқланди ва бу операциядан олдинги кўрсаткичлар билан таққосланганда ВҚАИнинг камайиши билан характерланди. Бироқ ушбу параметр меъёрдан ишончли фарқларга эга бўлмади ( $p=0,08$ ).

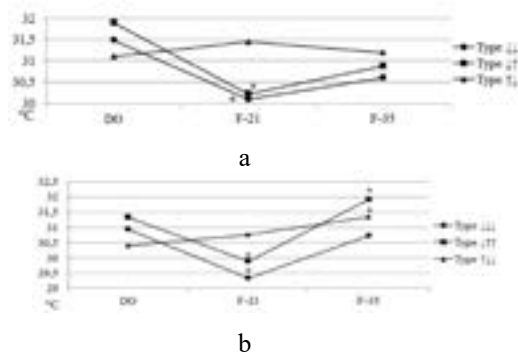
Аппаратли фиксация даври якунида (1-серия – операциядан кейин 35 сутка ўтгач, 2-серия – рефрактура ва остеосинтез моделлаштирилганидан кейин 35 сутка ўтганда) тажрибаларнинг 1-сериясида мос ҳолдаги «Т↓ ТҚТМТ↓ СҚТМТ↓» ўзгаришлари бўлган ҳайвонларда Т параметри текширишнинг олдинги даврига нисбатан  $0,48^{\circ}\text{C}$  ортди. Унинг қийматлари физиологик меъёрнинг қуйи чегараси диапазонида ўзгариб турди. ТҚТМТ ва СҚТМТ параметрлари меъёрий аҳамиятларга етган ҳолда текширишнинг олдинги даврига нисбатан юқори бўлди. Шу билан бирга ВҚАИ эришилган даражада сақланиб қолди. 2-серияда рефрактура ва остеосинтез моделлаштирилганидан кейин 35 сутка ўтганда бундай ўзгаришларда Т кўрсаткичи физиологик меъёрга қадар орт-

ди ( $p=0,06$ ). Гарчи ВҚАИ интакт аҳамиятларга мос келган бўлса ҳам, бироқ операциядан олдин олинган кўрсаткичларга нисбатан 11% юқори бўлди ва бу веноз қон айланишининг заиф ифодаланган қийинлашиши сифатида баҳоланди. ТҚТМТ ва СҚТМТ пасайишда давом этди. Уларнинг қийматлари операциядан олдинги даврга нисбатан мос ҳолда 88,8% ( $p=0,002$ ) ва 82,14% ( $p=0,004$ ) камайган эди.

«Т↓ ТҚТМТ↑ СҚТМТ↑» ўзгаришлари бўлган 1-сериядаги ҳайвонларда ҳам артерияларнинг вазомотор реакцияларини ифодаловчи кўрсаткичларнинг меъёрийлашиши кузатилди (Т, ТҚТМТ ва СҚТМТ). Веноз қон айланиши кучайганлигидан далолат берувчи белгилар аниқланди. Буни ВҚАИ қийматларининг операциядан олдинги даражаларига нисбатан ҳам ( $p=0,03$ ), текширишнинг олдинги босқичларига нисбатан ҳам ишончли камайиши тасдиқлайди ( $p=0,02$ ). «Т↓ ТҚТМТ↑ СҚТМТ↑» ўзгаришлари бўлганда 2-серияда Т кўрсаткичларининг меъёрга нисбатан  $0,5^{\circ}\text{C}$  дан кўпроқ ( $p=0,05$ ), текширишнинг олдинги даврига нисбатан эса  $2,0^{\circ}\text{C}$  дан ортиқ ортганлиги қайд этилди ( $p=0,04$ ). ТҚТМТ параметри камайиб борди, бироқ меъёрга нисбатан 1,4 баробар юқорилигича қолди ( $p=0,04$ ). СҚТМТ камайди. Унинг қийматлари физиологик меъёрнинг юқори диапазони чегараларида ўзгариб турди ( $p=0,3$ ). ВҚАИ кўрсаткичлари эришилган даражада сақланиб қолди.

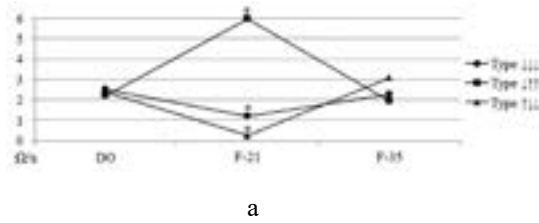
«Т↑ ТҚТМТ↓ СҚТМТ↓» ўзгаришлари бўлган 1-сериядаги ҳайвонларда ушбу даврда барча ўрганилган кўрсаткичлар операциядан олдинги даражалар ва меъёрий аҳамиятларга мувофиқ келди. 2-серияда операциядан олдинги даражаларга нисбатан кўрсаткичларнинг юқорилиги қайд этилди: Т–  $1^{\circ}\text{C}$  дан ортиқ ( $p=0,03$ ), ТҚТМТ – 3,8 баробар ( $p=0,001$ ), СҚТМТ – 2,1 баробар ( $p=0,001$ ). Шу билан бирга ВҚАИ нормаллашди.

Фиксация босқичида қоплама тўқималар, шунингдек, артерияларнинг вазомотор реакцияларини ифодаловчи параметрлар ҳамда суяк жароҳати проекциясида веноз қон айланиши интенсивлигини акс эттирувчи ўзгаришлар динамикаси 1–4-расмларда келтирилган.

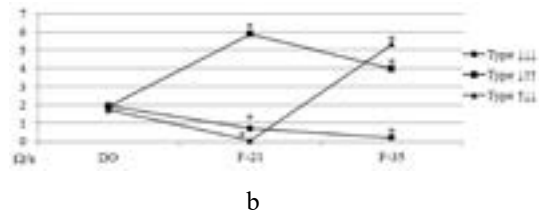


1-расм. Қон айланишининг турли вариантларида суяк жароҳати проекциясида тери қопламалари ҳароратининг ўзгариш динамикаси: а – 1-серия; б – 2-серия; \* – фарқларнинг аҳамиятлилик даражаси  $p>0,05$ .



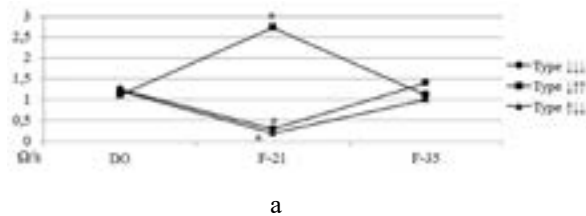


а

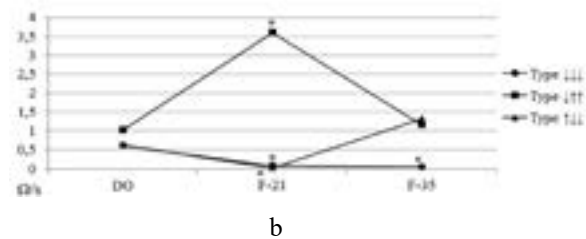


б

2-расм. Қон айланишининг турли вариантларида фиксация босқичида ТҚТМТ ўзгаришлари динамикаси: а – 1-серия; б – 2-серия; \* – фарқларнинг аҳамиятлилик даражаси  $p > 0,05$ .

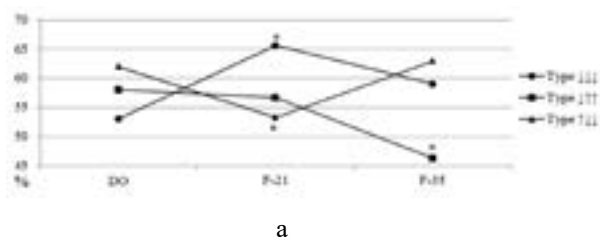


а

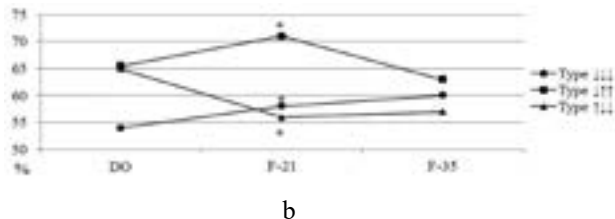


б

3-расм. Қон айланишининг турли вариантларида фиксация босқичида СҚТМТ ўзгаришлари динамикаси: а – 1-серия; б – 2-серия; \* – фарқларнинг аҳамиятлилик даражаси  $p > 0,05$ .



а



б

4-расм. Қон айланишининг турли вариантларида фиксация босқичида ВҚАИ ўзгаришлари динамикаси: а – 1-серия; б – 2-серия; \* – фарқларнинг аҳамиятлилик даражаси  $p > 0,05$ .

Аппаратли фиксация олиб ташлангандан кейин 28 сутка ўтгач 1-сериядаги хайвонларда барча кузатувларда (қон айланиш турига боғлиқ бўлмаган ҳол-

да) ўрганилган параметрларнинг қийматлари физиологик меъёр диапазонида ўзгариб турди.

2-серияда фиксация олиб ташлангандан кейин

28 сутка ўтганда «Т↓ ТҚТМТ↓ СҚТМТ↓» ва «Т↓ ТҚТМТ↑ СҚТМТ↑» ҳолатларда, одатда, Т ва ВҚАИ меъёрий аҳамиятлар билан ишончли фарқларга эга бўлмади ( $p=0,4$ ;  $p=0,6$ ). Бошқа кўрсаткичлар меъёрга нисбатан сезиларли паст бўлди (3 баробардан ортик;  $p=0,001$ ). «Т↑ ТҚТМТ↓ СҚТМТ↓» динамикаси ҳайвонларда текширишнинг олдинги босқичи билан таққосланганда бу даврда Т параметри  $0,95^{\circ}\text{C}$ га пасайди ( $p=0,04$ ), меъёрдан эса ишончли фарқ қилмади ( $p=0,3$ ). Аппаратли фиксация олиб ташланган даврда олинган қийматларга нисбатан ТҚТМТ ва СҚТМТ яна 1,5 баробар ортди ( $p=0,002$ ). ВҚАИ кўрсаткичлари физиологик меъёрлар ва операциягача бўлган даражалардан 24,6% га кам бўлди ( $p=0,009$ ).

## ТАДҚИҚОТНИНГ ҚЎШИМЧА НАТИЖАЛАРИ

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида текшириш даврида барча ҳайвонларда моделлаштирилган синиш проекциясидаги юмшоқ тўқималарда патологик ўзгариш белгилари аниқланмади. Шунингдек, операциядан олдинги кўрсаткичлар билан таққосланганда тадқиқотнинг турли босқичларида юрак қисқаришлари частотаси ва тананинг умумий ҳароратида ишончли ўзгаришлар қайд этилмади. Тажрибанинг турли муддатлари ва сериялар ўртасида ҳам ушбу параметрлар бўйича ишончли фарқлар кузатилмади.

ЮҚЧ ва  $T_{\text{умум}}$  динамикаси куйида келтирилган 1 ва 2-жадвалларда тақдим этилган.

1-жадвал

### ЮҚЧ ўзгаришлари динамикаси (ур/мин) (Ме (Q1–Q3))

| Сериялар рақами | Тадқиқотнинг босқичлари    |                 |                   |                 |
|-----------------|----------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|                 | Тажриба бошланишидан олдин | Фиксация 21     | Фиксация 35       | Аппаратсиз 28   |
| 1 (n=13)        | 294 (246,5–325)            | 264 (256–308)   | 304,5 (251,5–327) | 278 (257,52–99) |
| 2 (n=18)        | 291 (254,5–331)            | 276,5 (245–322) | 302 (290,5–332)   | 276,5 (238–322) |

Эслатма: операциядан олдинги қийматлар ва турли босқичларда сериялар ўртасидаги фарқлар аҳамиятлилиги даражаси  $p>0,05$ .

2-жадвал

### Тумум ўзгаришлари динамикаси ( $^{\circ}\text{C}$ ) (Ме (Q1–Q3))

| Сериялар рақами | Тадқиқотнинг босқичлари    |                  |                   |                   |
|-----------------|----------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                 | Тажриба бошланишидан олдин | Фиксация 21      | Фиксация 35       | Аппаратсиз 28     |
| 1 (n=13)        | 34,3 (33,9–34,9)           | 34,74 (34–34,9)  | 35,0 (34,2–35,5)  | 34,52 (34,1–34,8) |
| 2 (n=18)        | 34,7 (34–35,4)             | 34,8 (34,3–35,3) | 34,97 (34,1–35,7) | 34,9 (34,7–35,3)  |

Эслатма: операциядан олдинги қийматлар ва турли босқичларда сериялар ўртасидаги фарқлар аҳамиятлилиги даражаси  $p>0,05$ .

## МУҲОКАМА

Тадқиқотнинг асосий натижалари қисқача мазмунли.

Болдир суяги диафизини бирламчи ёки иккиламчи синишлари (фиксацияни эрта олиб ташлаш билан боғлиқ бўлган рефрактура) битиши даврида жароҳатланган соҳада бир типли, бироқ турли яққоллик даражасига эга бўлган тана ҳарорати ўзгариши реакциялари ҳамда гипокинетик ёки гиперкинетик характердаги қон айланишлари кузатилди. Бир типли динамикада бирламчи синишнинг битиши шароитида қон айланиши ва тана ҳарорати фиксация олиб ташлангандан кейин 1 ой давомида меъёрлашди. Бу пайтда рефрактуралар консолидацияси сифатида жуда яққол ўзгаришлар билан томирларнинг вазомотор реакциялари бирга кузатилди ва улар фиксация олиб ташлангандан кейин ҳам 1 ой давомида сақланиб турди.

## ТАДҚИҚОТНИНГ АСОСИЙ НАТИЖАЛАРИ МУҲОКАМАСИ

Маълумки, периферик қон айланиши ва интенсивлигининг тикланиши суяк ва юмшоқ тўқималар травматик шикастланишида ремоделланиш жараёнларига таъсир кўрсатувчи муҳим омиллардан бири бўлиб ҳисобланади [20, 21].

Айни пайтда суяк синишларининг битиш соҳаси-

да тўқималар перфузиясини баҳолаш учун кўпинча яқин инфрақизил диапазондаги оптик тизимларга асосланувчи тадқиқотнинг ноинвазив усуллари қўлланади. Фотоплетизмография жуда арзон ва бажаришга осон ҳисобланади [22, 23]. Ёруғлик тўлқини узунлигининг 470 нм ва ундан юқори бўлиши инсон терисининг дермасига етиб бориши мумкин, бу 0,5 дан 6 мм гача бўлган тўқималар қалинлигига мос келади. Шу билан бирга датчик томонидан босилган тўқималарда ёруғлик тўлқини ФПГ сигнали ортиши ҳисобига янада чуқурроқ қатламларга кириб боради ва шу орқали чуқурроқ жойлашган томирларга ҳам етиб боради [24].

Экспериментал тадқиқотни амалга оширишда яратилган шароитда гемодинамикани ўрганиш учун ФПГ усули ҳам қўлланди. Тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ташқи фиксация шароитида болдир суяги диафизининг бирламчи ёки иккиламчи (рефрактура) синиши жароҳатланган соҳада бир типли, бироқ турли яққоллик даражасига эга бўлган қон айланишларининг ўзгаришлари кузатилди. Бунда гемодинамика жараёнлари гипокинетик типда ҳам, гиперкинетик типда ҳам кечиши мумкин.

Синиш ва остеосинтез моделлаштирилганидан кейин 21 сутка ўтгач, кузатувларнинг 33% ида веноз

қон оқимининг операциядан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ўзгарганлиги аниқланди, бироқ физиологик меъёр билан таққосланганда аҳамиятли фарқлар топилмади. Бунда турли калибрдаги артериялар вазодилатацияси жараёнлари устунлик қилди, бу қон оқими тезлигининг 70% дан ортиқ қайд этилган камайишидан далолат беради. Бу шикастланиш проекциясида қоплама тўқималар ҳароратининг пасайишини тушунтиради.

Қон билан таъминланишнинг худди шундай динамикасида бирламчи синиш ҳолатларидаги аппаратли фиксация даври якунида артерияларнинг вазомотор хусусиятлари ва тўқималар ҳарорати тикланди, веноз қон оқими меъёрига тушди. Кейинчалик суяк битиши шаклланган соҳада қон айланишидаги ўзгаришлар кузатилмади. Рефрактура моделлаштирилган ҳайвонларда унинг консолидацияси даврида тўқималарнинг ҳарорат реакциялари тикланди, бироқ қон оқими тезлиги пасайишда давом этди, веноз қон айланиши сезиларсиз қийинлашди. Аппаратли фиксация олиб ташланганидан кейин тажриба якунига қадар синиш проекциясида қон айланишининг меъёрлашуви кузатилмади.

Мавжуд маълумотларга кўра болаларда узун найсимон суяклар синишини турли усуллар билан даволашда остеосинтездан кейин 7–14 сутка ўтгач, шикастланиш соҳасида қон оқимининг кучайиши юз беради, суяк битиши шаклланиши даврида эса сегмент тўқималарида гемодинамика меъёрига тушади [14, 15].

Қон айланишининг худди шундай гиперкинетик типи кузатувларнинг 30% идан ортиғида қайд этилди ҳамда ушбу бажарилган тадқиқотда фиксациядан сўнг 21 сутка ўтгач, суяк қавариғи проекциясида қон оқими тезлигининг сезиларли ошиши юз берди. Веноз қон айланиши ушбу вазиятларда етарли даражада таъминланди. Афтидан, томирлар қон билан тўлиш тезлигининг ортиши томир деворлари гипертонуси билан боғлиқ бўлса керак. Бу даврда артериялар, айниқса, майда калибрли артериялар вазоконстрикцияси қоплама тўқималар ҳароратининг 1,5°C дан ортиқ пасайишига сабаб бўлди.

Ушбу динамикада бирламчи синишдан кейин механик мустаҳкам суяк битишининг шаклланиши даврида артерияларнинг вазомотор хусусиятлари тикланди ҳамда тўқималар ҳарорати нормаллашди, веноз қон айланиши эса кучайди. Рефрактуралар битиши ҳолатларида аппаратли фиксация даври тугалланишига келиб йирик калибрли томирларнинг вазоконстрикцияси даражаси камайиб, майда артериялар тонуси эса нормал ҳолатга қайтди. Бу шикастланган соҳада қон айланишининг кучайишига ёрдам берди. Натижада тўқималар ҳарорати ошди. Шу билан бирга веноз қон айланишининг интенсивлиги ўзгармади. Фиксация тўхтатилганидан кейин тўқималар ҳарорати ва веноз қон оқими сақланиб қолди, бироқ артериялар деворининг тонуси сезиларли пасайди ва бу томирларнинг қон билан тўлиш тезлиги камайганли-

гидан далолат беради.

Синиш ва остеосинтез моделлаштирилганидан кейин 21 сутка ўтгач аниқланган қон айланишининг учинчи варианты ҳайвонларнинг 22% ида қайд этилди. Бундай ҳолатда веноз қон оқими кучайиши билан бириккан артерияларнинг енгил вазодилатацияси локал кузатилди. Томирлар функционал хусусиятлари ўзгаришининг худди шундай динамикаси тўқималар ҳароратининг аҳамиятсиз ошишини юзага келтирди. Бундай ўзгаришларда бирламчи синиш консолидацияси шаклланиши даврида барча кўрсаткичлар нормаллашди ва кейинчалик ўзгармади. Рефрактуралар битиши ҳолатларида аппаратли фиксация якунига бориб томирлар тонусининг кескин ошиши кузатилди, бу уларнинг қон билан таъминланиши тезлиги ортиши билан тавсифланди. Қоплама тўқималар ҳарорати кўтарилди. Веноз қон айланишининг интенсивлиги меъёр бидан таққослана оладиган даражада бўлди. Фиксация тўхтатилганидан кейинги даврда артериялар вазоконстрикция ҳолатида бўлди, веноз қон айланиши эса кучайди. Буларнинг барчаси тўқималарнинг қон билан таъминланиши ёмонлашишига ўз таъсирини кўрсатди ва табиий равишда уларнинг ҳарорати пасайишига олиб келди.

Қўл ва оёқлар жароҳатларида беморларни динамикада даволашда қон оқимининг турли кўринишлари бошқа муаллифлар томонидан ҳам қайд этилган [16, 25, 26]. Шу билан бирга айрим муаллифлар томонидан суяклар синишини турли усуллар билан даволашда қўл ва оёқлар тўқималарида, асосан, қон оқими кучайиши кузатилган [27, 28], бошқа муаллифлар томонидан эса унинг пасайиши қайд этилган [17, 29, 30].

Амалга оширилган тадқиқотда аппаратли фиксация тўхтатилганидан кейин барча ҳайвонларда (истисно этиш мезонларига киритилганларидан ташқари) рефрактуралар шаклланиши қайд этилмади. Бу суяк жароҳати соҳасидаги тўқималарда гемодинамик ўзгаришлар ва тана ҳарорати реакцияларининг аниқланган учта вариантини бирламчи синишлар битишида ҳам, сегмент иммобилизациясини эрта тўхтатиш билан боғлиқ бўлган рефрактураларда ҳам суяк битиши кечишининг ижобий мезонлари сифатида баҳолаш мумкинлигидан далолат беради. Олинган натижаларнинг клиник амалиётдаги аҳамияти узун суяклар жароҳатларини даволашда, хусусан, ташқи аппаратли фиксация шароитида репаратив остеогенез кечишининг прогностик белгилари сифатида улардан фойдаланиш имконияти билан боғлиқ.

#### ХУЛОСА

• ўсиб келаётган организмда болдир суяги диафизи бирламчи ёки иккиламчи синишлари (фиксацияни эрта олиб ташлаш билан боғлиқ бўлган рефрактура) битиши даврида жароҳатланган соҳада бир типли, бироқ турли яққоллик даражасига эга бўлган тана ҳарорати ўзгариши реакциялари ҳамда гипокинетик ёки гиперкинетик характердаги қон айланишлари кузатилади;

- бирламчи синишлар ёки ташқи фиксацияни эрта олиб ташлаш билан боғлиқ бўлган рефракту- раларни даволашда суяклар битиши шаклланаётган соҳада қуйидаги каби гемодинамика вариантлари ре- паратив остеогенез кечишининг ижобий прогностик мезонлари саналади: тўқималар гипертермияси ва веноз қон оқимининг кучайиши билан бириккан ҳол- да қон оқими тезлигининг пасайиши; локал гипотер- мия ва сақланиб қолган веноз қон айланишида қон оқими тезлигининг ортиши; қон оқими тезлигининг аҳамиятсиз даражада секинлашиши белгилари, тўқи- маларнинг локал гипертермияси ва веноз қон айлани- шининг кучайиши;

- бирламчи синишлар битишида суяк қавариғи соҳасида қон айланиши ва тана ҳарорати реакция- лари синиқ бўлаклари консолидацияси шаклланиши даврида тикланади. Бу пайтда рефрактулар бити- ши томирлар функционал хусусиятларининг жуда яққол ўзгаришлари билан бирга кузатилади ҳамда фиксация тўхтатилганидан кейин 1 ой ўтганда ҳам уларнинг тикланиши содир бўлмайди.

Қарашлар тўқнашуви.

Ушбу мақола муаллифлари томонидан хабар бе- риш зарур бўлган зиддиятли қарашлар мавжуд эмас- лигини тасдиқланган.

#### АДАБИЁТЛАР

1. Ходжанов И.Ю., Храповицкая А.Ю., Косимов А.А. /Рефрактуры длинных костей у детей (обзор литературы). // Ортопедия, травматология и протезирование. 2012;1:117-120.
2. Шалыгина О.И., Кузнецова Н.Л. / Причины, способствующие развитию рефрактур длинных трубчатых костей после изолированных и множественных повреждений. / Медицинская наука и образование Урала, 2012;13(3-1):120-122.
3. Fernandez F.F., Langendörfer M., Wirth T., Eberhardt O. /Failures and complications in intra- medullary nailing of children’s forearm fractures. // Journal of children’s orthopaedics. 2010;4(2):159-167.doi: 10.1007/s11832-010-0245-y.
4. Starr K.A., Fillman R., Raney E.M. /Reliability of radiographic assessment of distraction osteo- genesis site. //Journal of Pediatric Orthopaedics. 2004;24(1):26-29. doi: 10.1097/00004694-200401000-00006.
5. Ten Berg P.W., Kraan R.B., Jens S., Maas M. / Interobserver Reliability in Imaging-Based Fracture Union Assessment - Two Systematic Reviews. // Journal of Orthopaedic Trauma. 2020;34(1):e31-e37. doi: 10.1097/BOT.0000000000001599.
6. Atwan Y., Schemitsch E.H. /Radiographic evalu- ations: Which are most effective to follow fracture healing? // Injury. 2020;51(S2):18-22.doi: 10.1016/j. injury.2019.12.028.
7. Litrenta J., Tornetta III, P., Ricci W., Sanders R.W., O’Toole R. V., Nascone J.W., & Wilson, D.

/In vivo correlation of radiographic scoring (radio- graphic union scale for tibia fractures) and biome- chanical data in a sheep osteotomy model: can we define union radiographically? // Journal of ortho- paedic trauma. 2017;31(3):127-130.doi: 10.1097/ BOT.0000000000000753

8. Кононович Н. А., Попков А.В. /Гемодинамика в разных группах мышц при лечении оскольчатых переломов костей голени (экспериментальное исследование). // Международный журнал прикл адных фундаментальных исследований. 2015;(5-2):246-250.
9. Sadoughi F., Behmanesh A., Najd Mazhar F., Joghataei M.T., Yazdani S., Shams R., & Vosough A. /Bone Healing Monitoring in Bone Lengthening Using Bioimpedance. /Journal of Healthcare Engineering.2022;2022:1-13.doi: 10.1155/ 2022/ 3226440.
10. Glatt V., Evans C.H., Tetsworth K.A./Concert be- tween Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical Environment on Bone Healing. Front. // Physiol. 2017;24(7):678. doi: 10.3389/ fphys.2016.00678.
11. Kononovich N.A., Shastov A.L. /Use of impedance plethysmography for assessment of intraosseous he- modynamics in Ilizarov transosseous osteosynthe- sis. //Biomedical Engineering. 2021;55(4):245-249. doi: 10.1007/s10527-021-10111-0.
12. Han S., Proctor A.R., Vella J.B., Benoit D.S., Choe R. /Non-invasive diffuse correlation tomography reveals spatial and temporal blood flow differences in murine bone grafting approaches. //Biomedical Optics Express.2016;7(9):3262-3279.doi: 10.1364/ BOE.7.003262.
13. Ren J., Han S., Proctor A.R., Desa D.E., Ramirez G.A, Ching-Roa VRD, Choe R. /Longitudinal 3D blood flow distribution provided by diffuse correla- tion tomography during bone healing in a murine fracture model. // Photochemistry and photobiolo- gy.2020;96(2):380-387. doi: 10.1111/php.13201.
14. Ватолин К.В., Пыков М.И., Выборнов Ю.В., Гуревич А.И., Сеницына Н.В. / Возможности комплексной ультразвуковой диагностики репаративного остеогенеза в норме при переломах длинных костей у детей. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011;2(11):1-1.
15. Зюзько А.В., Ситко Л.А., Никонов В.М., Степанов М.А., Тищенко А.Б. / Ультразвуковая диагностика переломов длинных костей у детей с мониторингом репозиции и репарации. // Медицинская визуализация. 2012;6:112-119.
16. Шпагина Л.А., Карпенко А.Г., Колосов Н.Г., Локтин Е.М., Шелепова Н.В., Фирсов С.А. / Состояние микроциркуляции у больных со скелетной травмой в динамике лечения. // Вестник новых медицинских технологий. 2008;1:107-110.

17. Щуров В.А., Мацукатов Ф.А. / Функциональное состояние больных с переломами костей голени при лечении с помощью аппарата Мацукидиса-Шевцова. // Ортопедия, травматология и протезирование. 2013;2:69-72.
18. Kosimov A.A., Khodzhanov I.I., Gorbach E.N., Silanteva T.A., Diuriagina O.V., Borzunov D.Y. / Morphological features of bone regeneration in simulated refracture of growing long bones. // Genij Ortopedii. 2019;25(4):555-560. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-555-560. (InRussian).
19. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. / Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II. // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. 2019;27(2):245-257. doi:10.23888/PAVLOVJ2019272245-257.
20. Pliefke J., Rademacher G., Zach A., Bauwens K., Ekkernkamp A., Eisenschenk A. / Postoperative monitoring of free vascularized bone grafts in reconstruction of bone defects. // *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 2009;29(5):401-407. doi: 10.1002/micr.20662.
21. Belokrylov N.M., Belokrylov A.N., Mukhamadeev I.S., Denisov A.S., Kiryakov V.N., Gorkovets K.I. / Damage to the major limb vessels with complete disturbance of blood flow in children (results of clinical observations). // *Genij Ortopedii*. 2022;28(1):7-11. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-1-7-11.
22. Becker R.L., Siamwala J.H., Macias B.R., & Hargens A.R. / Tibia bone microvascular flow dynamics as compared to anterior tibial artery flow during body tilt. // *Aerospace medicine and human performance*. 2018;89(4):357-364. doi: 10.3357/AMHP.4928.2018.
23. Rodrigues L.M., Rocha C., Ferreira H., Silva H. / Different lasers reveal different skin microcirculatory flow motion-data from the wavelet transform analysis of human hindlimb perfusion. // *Scientific reports*. 2019;9(1):1-10. doi: 10.1038/s41598-019-53213-2.
24. Castaneda D., Esparza A., Ghamari M., Soltanpur C., Nazeran H. / A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. // *International journal of biosensors & bioelectronics*. 2018;4(4):195-202. doi:10.15406/ijbsbe.2018.04.00125.
25. Бакланова Д.А., Шакирова Ф.В., Ахтямов И.Ф., Ключкина Ю.А. / Артериальная гемодинамика тазовых конечностей кролика при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами с покрытиями нитридами титана и гафния. // *Ветеринарный врач*. 2015;5: 37-40.
26. Melnyk M., Henke T., Claes L., Augat P. / Revascularisation during fracture healing with soft tissue injury. // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2008;128(10):1159-1165. doi: 10.1007/s00402-007-0543-0.
27. Плахов А.И., Колесникова Л.И., Корытов Л.И., Виноградов В.Г., Даренская М.А. / Изменения показателей микроциркуляции в ранний послеоперационный период при лечении диафизарных переломов костей голени с помощью пластины с ограниченным контактом. // *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(3):58-62. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.8.
28. Rakhmatulina A.A., Luneva S.N., Nakoskina N.V., Kliushin N.M., Lyulin S.V., Dolganova T.I., Menshchikova T.I., Leonchuk D.S. / The serum vascular endothelial growth factor levels in patients with high-energy trauma complicated with infection. // *Genij Ortopedii*. 2021;27(3):325-330. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-3-325-330.
29. Писарев В.В., Львов С.Е., Васин И.В., Тихомолова Э.В. / Регионарная гемодинамика при различных видах оперативного лечения диафизарных переломов костей голени. // *Травматология и ортопедия России*. 2012;1:36-42.
30. Kalbas Y., Qiao Z., Horst K. et al. / Early local microcirculation is improved after intramedullary nailing in comparison to external fixation in a porcine model with a femur fracture. // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2018;44:689-696. doi: 10.1007/s00068-018-0991-y.

UDK: 618.177-089.888.11

## EKU MAVJUD O'ZBEK AYOLLARIDA PROGESTERON RESEPTOR GENINING (PRG) ALLEL VA GENOTIPLARI UCHRASH DARAJALARINI XUSUSIYATLARI

Saidjalilova D.D., Mirzayeva D.B.  
Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Влияние полиморфизмов гена прогестеронового рецептора (PRG) у женщин является одним из факторов риска исхода программы ЭКО.

**Цель исследования.** Проведена оценка распределения частот аллелей и генотипов гена прогестеронового рецептора (PRG) у женщин с экстракорпоральным оплодотворением узбекской популяции.

**Материал и методы исследования.** Исследован молекулярно-генетический анализ крови 96 женщин, из них основную группу составили 82 женщины с ЭКО и 14 беременных с физиологическим течением беременности.

**Результаты исследования.** Мутантный аллель T встречался в 3,8 раза чаще в группе женщин с ЭКО, тогда как в группе контроля он встречался лишь у 1% женщин. Частота встречаемости мутантного аллеля T в виде гетерозиготного генотипа G/T и гомозиготного генотипа T/T у женщин с бесплодием показала наиболее высокие значения его в группе с ЭКО в 5,2 раза больше, чем у женщин контрольной группы. В контрольной группе показатель генотипа G/T составил 2,1%, тогда как мутантный генотип T/T не выявлен.

**Выводы.** Таким образом, у женщин узбекской популяции с ЭКО встречается гомозиготный генотип T/T гена прогестеронового рецептора, чем у женщин контрольной группы.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, рецепторы, полиморфизм, аллели, популяция.

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar muvaffaqiyatini cheklovchi muhim omillardan biri reproduktiv tizim organlari reseptivligining pasayishi hisoblanadi. Ekstrakorporal urug'lantirish (EKU) dasturida hal qiluvchi rol reproduktiv tizim organlarining maqsadli to'qimalariga ta'sir qiluvchi steroid gormonlarining mutlaq tarkibi bilan emas, balki uning qabul qilish qobiliyati bilan, ya'ni reseptivligi (unga mos keladigan steroid gormonlar uchun funktsional jihatdan to'liq to'qima reseptorlari soni) bilan o'ynashi isbotlangan [1, 110

### SUMMARY

**Relavance.** The influence of polymorphisms of the progesterone receptor gene (PRG) in women is one of the risk factors for the outcome of the IVF program.

**Objective.** The distribution of frequencies of alleles and genotypes of the progesterone receptor gene (PRG) in women with in vitro fertilization of the Uzbek population was assessed.

**Materials and research methods.** A molecular genetic analysis of the blood of 96 women was studied, of which the main group consisted of 82 women with IVF and 14 pregnant women with a physiological course of pregnancy.

**Results.** The mutant allele T was found 3,8 times more often in the group of women with IVF, while in the control group it was found only in 1% of women. The frequency of occurrence of the mutant allele T in the form of a heterozygous G/T genotype and a homozygous T/T genotype in women with infertility showed its highest values in the IVF group, 5,2 times more than in women in the control group. In the control group, the G/T genotype was 2,1%, while the T/T mutant genotype was not detected.

**Conclusion.** Thus, in women of the Uzbek population with IVF, the homozygous genotype T/T of the progesterone receptor gene is found than in women in the control group.

**Keywords:** in vitro fertilization, receptors, polymorphism, alleles, population.

4, 9].

Shu sababli, ekstrakorporal urug'lantirishdan keyin homiladorlikning kechishi va oqibatlarini o'rganadigan ilmiy izlanishlar sonini ko'paytirish juda muhimdir. [2, 6]. Biroq, ekstrakorporal urug'lantirishdan keyin homiladorlikni kechishi va oqibatlari muammolariga doimiy e'tibor qaratilayotganiga qaramay, ko'plab savollar haligacha hal qilinmagan [3, 5, 7]. Molekulyar diagnostika usullari nafaqat irsiy kasalliklarning genlarini, balki u yoki bu qo'shma (ko'p omilli)

kasalliklarga moyillik genlarini ham aniqlash imkonini beradi. Homiladorlikning qulay kechishi uchun mas’ul bo’lgan genlarning allel polimorfizmini o’rganish homilani ko’tara olmaslik genotiplarini aniqlashning istiqbolli yo’nalishi hisoblanadi [4, 8].

#### TADQIQOT MAQSADI

Ekstrakorporal urug’lantirish mavjud o’zbek populyasiyalari ayollarda progesterone (PRG) geni polimorfizmining allellari va genotiplari tuzilishini tahlil qilish va uchrash chastotasini aniqlash.

#### TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

PRG geni polimorfizmini aniqlash maqsadida 96 ayolda qonning molekulyar genetik tadqiqoti o’tkazildi. Ulardan asosiy guruh IVF/ICSI dasturida ishtirok etgan 82 nafar ayoldan iborat edi. Ushbu tadqiqotning nazorat guruhi homiladorlikning fiziologik kechishiga ega bo’lgan 14 homilador ayoldan iborat edi. Bemorlarning

genotipidagi gen polimorfizmini tahlil qilish periferik qon namunalari DNKni ajratish bilan amalga oshirildi. Statistik tahlil IBM SPSS Statistics v.26 dasturi (IBM Corporation tomonidan ishlab chiqilgan) yordamida amalga oshirildi.

#### TADQIQOT NATIJALARI

Asosiy guruhda o’rtacha yosh 31,84±0,46 ni, nazorat guruhida 27,35±1,19 ni tashkil etdi. Ekstrakorporal urug’lantirishdan keyin eng ko’p 30 yoshdan 34 yoshgacha oralig’ida bo’lgan ayollar tashkil etdi va ular 32,9% ni, eng kami - 21-24 yoshda bo’lib, ular 6,5% ni tashkil qildi.

Bemorlar genotipi assotsiatsiyasini baholash uchun ikkala guruhdagi ayollarda PRG reseptorlari genining allellari va genotiplarining taqsimlanishi tahlil qilindi (jadval).

#### Tekshirilayotgan ayollarda PRG retseptorlari genining polimorfizmini tahlili

| Guruhlar              | Allellar uchrash chastotasi |      |    |      | Genotiplarning uchrash chastotasi |      |     |      |     |      |
|-----------------------|-----------------------------|------|----|------|-----------------------------------|------|-----|------|-----|------|
|                       | G                           |      | T  |      | G/G                               |      | G/T |      | T/T |      |
|                       | n                           | %    | n  | %    | n                                 | %    | n   | %    | n   | %    |
| Asosiy guruh (n=82)   | 130                         | 79,3 | 34 | 20,7 | 58                                | 60,4 | 14  | 14,6 | 10  | 10,4 |
| Nazorat guruhi (n=14) | 26                          | 92,9 | 2  | 7,1  | 12                                | 12,5 | 2   | 2,1  | -   | -    |
| Jami (n=96)           | 156                         | 81,3 | 36 | 18,8 | 70                                | 72,9 | 16  | 16,7 | 10  | 10,4 |

Ekstrakorporal urug’lantirish o’tgan ayollarda progesteron reseptorlari (PRG Val660Leu G>T) genining polimorfizmi tahlil qilindi. Asosiy guruhning 14 nafar (17,1%) ayolida PRG gen polimorfizmining (G/T) geterozigot variantlari aniqlandi. Nazorat guruhida bu ko’rsatkich 2 ayolda (14,3%) topildi. PRG reseptorlari genining geterozigot variantining (G/T) ikkala guruhda uchrashi statistik ahamiyatga ega bo’lmadi (p=0,345). PRG reseptorlari genining gomozigot mutant genotipi (T/T) faqat asosiy guruhdagi ayollarda (10,4%) aniqlandi, nazorat guruhidagi ayollarda esa aniqlanmadi (p<0,05).

PRG reseptorlari geni polimorfizmining o’rganish shuni ko’rsatdiki, mutant T alleli endokrin bepushtligi bo’lgan ayollar guruhida yuqori ko’rsatkichni namoyon qildi, ya’ni nay-peritoneal bepushtligi bo’lgan ayollarga qaraganda 3,8 marta ko’p va erkaklar bepushtligi bo’lgan ayollarga qaraganda 1,9 marta ko’p natijani ko’rsatdi. Nazorat guruhida esa ayollarning atigi 1%ida uchradi, bu endokrin bepushtlik bilan kasallangan ayollarga qaraganda 9,9 baravar kam uchradi.

Gomozigot T/T genotipi endokrin bepushtlik mavjud ayollar guruhida eng yuqori ko’rsatkich bo’ldi va 5,2% ni tashkil etdi. Holbuki, nay-peritoneal bepushtligi bor ayollarda bu ko’rsatkich 5 baravar past (1%). Erkaklar bepushtligi mavjud bo’lgan ayollar guruhida T/T mutant genotip endokrin bepushtligi bo’lgan ayollar guruhidan sezilarli darajada farq qilmadi va deyarli o’xshash qiymatlarni (4,2%) namoyon etdi.

Bunday natijalar ayollarda bepushtlikning aralash genezi mavjud bo’lishi mumkinligidan darak beradi. Nazorat guruhi ayollarida T/T mutant genotip aniqlanmadi.

Anamnezida bepushtlik bo’lgan ayollarda geterozigotli G/T genotipi gomozigot T/T genotipiga nisbatan o’zgacha ko’rsatkichlarni namoyon etdi. Geterozigotli G/T genotipining eng yuqori darajadagi ko’rsatkichlari endokrin bepushtlik mavjud ayollar guruhida (9,4%) bo’lsa, nay-peritoneal va erkaklar bepushtligi bo’lgan ayollar guruhida bu ko’rsatkich mos ravishda 3,03 va 3,92 marta past natijani qayd etdi. Ammo nay-peritoneal va erkaklar bepushtligi bo’lgan ayollar guruhlari o’rtasida G/T genotipi uchrash darajasida sezilarli farq aniqlanmadi (p>0,05). Nazorat guruhida G/T genotip uchrash darajasi 2,1% ni tashkil etdi.

#### XULOSA

O’tkazilgan tadqiqotlar biz taklif qilgan diagnostik genetik biomarkerning, ya’ni qon zardobida progesteron retseptorlari gen polimorfizmining (PRG Val660Leu G>T) mutant allelini (T) va genotipini (T/T) aniqlash yuqori samaradorligini isbotladi. Bu esa ekstrakorporal urug’lantirish mavjud ayollarda nafaqat bepushtlik, balki ekstrakorporal urug’lantirishning ijobiy oqibatlarini asosiy sabablaridan biri edi. Bemorlarning faqat klinik va gormonal ko’rsatkichlariga asoslangan holda ekstrakorporal urug’lantirish amaliyotini bajarish 9,7 foiz holatda oqlanmadi, ayniqsa EKU dan so’ng homila tushishi yuzaga kelganda o’z tasdig’ini topdi.

#### ADABIYOTLAR

1. Мухитдинова С.Д., Саггарова К.А. Этиологические аспекты невынашивания беременности : дис. – Москва, 2022. - 35 с.
2. Assisted reproductive technology. National Summary Report 2015 // Atlanta Centres for Disease

- control and prevention 2017. P4-10.
3. Hong LY, Marren A. Recurrent pregnancy loss: a summary of international evidence-based guidelines and practice // Aust J Gen Pract, 2018. 47:432–436.
  4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the Society of Reproductive Biologists and Technologists. Electronic address: asrm@asrm.org. Minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion // Fertil Steril. 2020 Mar;113(3):536-541.
  5. Rahnama R, Rafiee M, Fouladi S et al. Gene expression analysis of membrane progesterone receptors in women with recurrent spontaneous abortion: a case control study // BMC Res Notes, 2019. 12:790.
  6. Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss-approaches and outcomes // Eur J Med Gen.2020. 63:103644.
  7. Mirzayeva D. Features of the course of pregnancy and childbirth after in vitro fertilization (IVF), taking into account the factor of infertility// Journal of education and scientific medicine, Tashkent, 2023. 1(1), p12-17.
  8. Su Mei-Tsz & Lee, I-Wen & Chen, Yi-Chi & Kuo, Pao-Lin. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population// Journal of assisted reproduction and genetics. 2010/28. 239-43. 10.1007/s10815-010-9510-8.
  9. Vermey B. G., Buchanan A., Chambers G. M., Kolibianakis E. M., Bosdou J. et al. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and metaanalysis. // BJOG. 2018.

УДК: 618.03-06./008.6

## **БАЧАДОН-ЙЎЛДОШ-ҲОМИЛА ҚОН АЙЛАНИШНИНГ ВАСКУЛЯР ДИСФУНКЦИЯСИДАГИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗИ (адабиётлар шарҳи)**

Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Жураева Д.М., Садикова Х.З., Музафарова С.А., Ан А.В., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.

ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти,

ЎзР ССВ Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент тиббиёт академияси

### *РЕЗЮМЕ*

*В данной статье рассматривается значение маточно-плацентарного кровообращения в процессе роста и развития плода во время беременности. Рассмотрены механизмы формирования эпителиальной дисфункции при нарушении маточно-плацентарно-плодового кровообращения и отражена значимость иммунологических и эндотелиальных биомаркеров. Нарушения маточно-плацентарного кровотока ведет к таким осложнениям беременности, как преэклампсия, задержка роста плода, гипоксия вплоть до летального исхода. Регулирование МПК жизненно важно для благополучия матери и плода.*

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, эндотелий, задержка роста плода, маточно-плацентарный кровоток, иммунитет.

Бачадон-йўлдош қон оқимининг бузилиши замонавий акушерлик ва неонатологиянинг муаммоларидан бири ҳисобланади. Касаллик ҳомиладорликнинг эрта муддатларида кўплаб сабабларга кўра ривожланган клиник синдромларни, шу жумладан, 25%

### *SUMMARY*

*This article reviews the importance of uteroplacental circulation in the process of fetal growth and development during pregnancy. The mechanisms of epithelial dysfunction formation in impaired uteroplacental-fetal circulation are reviewed and the significance of immunological and endothelial biomarkers is reflected. Disturbances of uterine-placental blood flow lead to such pregnancy complications as preeclampsia, fetal growth retardation, hypoxia up to fatal outcome. IPC regulation is vital for maternal and fetal well-being.*

**Keywords:** endothelial dysfunction, endothelium, fetal growth retardation, uteroplacental blood flow, immunity.

ҳолатда онадаги сурункали касалликлар (сурункали гипертония, ҳомиладорлик туфайли келиб чиққан гипертензия ва бошқа қон-томир бузилишлари), йўлдошнинг бузилиши (преэклампсия, ажралиб чиқиши, инфаркт) акс эттиради. Кўп ҳолларда 2-3 триместрда



тахминан 4% ҳомиладор аёлларда аномалия ташҳисланади. Бачадон-йўлдош -қон-томир тизимининг ёмонлашуви 85% чақалоқларда гипоксия ёки турли оғирлик даражасидаги туғма аномалияга сабаб бўлади. Гемодинамика патологияси 16 ҳафталикгача ривожланади, кўп ҳолларда ҳомила тушиши билан яқунланади [3, 6, 17, 22].

Она ва ҳомиланинг қон айланишини боғлайдиган бачадон-йўлдош қон айланиши иккинчи триместр бошида юзага келади. Йўлдош ўсиши ва ривожланиши соғлом ҳомиладорлик учун муҳим аҳамиятга эга. Эмбрион ривожланиш яқунланганда, тахминан ҳомиладорликнинг 10-ҳафтаси охирида ҳомила фаол ўсишни ва ривожланишни бошлайди. Ҳомиладорликнинг ривожланиши билан озуқа моддалари ва кислородга бўлган эҳтиёж ортиб боради, бу эса йўлдошнинг қон билан таъминланиши орқали қондирилади. Шу ўринда бачадон-йўлдош қон оқими ҳомила муддатига мос равишда 10-100 баравар ошади. Бундай кескин ўзгаришларга мослашиш учун она юрак қон-томир тизими физиологик мослашади, бу плазма ва юракнинг қонни ҳайдаш ҳажми ошиши, шунингдек, ўртача қон босими пасайишидан дарак беради. Бачадон қон-томирлари қаршилиги пасайганда ҳомиладор бўлмаган аёлларда бачадон қон оқими ~50 мл/дақиқадан ҳомиладорликнинг кеч даврида ~800 мл/дақиқакгача ошади. Қўй, денгиз чўчқаси ва каламушлар каби тажриба ҳайвонларида ўтказилган тадқиқотларга кўра 80 фоиздан кўпроқ бачадон қон оқими йўлдошни яхшилайти [1, 6, 19, 25].

Бачадонда қон оқими патологияси ҳомила қобиғи йўлдош ҳосил бўлишигача тукли қатламининг нотўғри шаклланиши ёки она организмга нохуш эндоген ва экзоген омиллар таъсири сабаб юзага келади. Аёлларда қуйидаги касалликлар мавжудлигида хавф ортиб боради: қандли диабет - 35,5% ҳолатда, буйрак, юрак ва қон-томир касалликлари, гипертония – 9,4–17,9%, углевод алмашинуви бузилиши – 22,4%, камқонлик – 40,6%, ва қалқонсимон без дисфункцияси – 10,5% ҳолатда. Бачадон қон оқими бузилиши оғир даражадаги акушерлик анамнези – кеч гестоз, ҳомила ўсмай қолиш хавфи, кўплаб аборт ва ҳомила тушиши сабаб бўлади. Бачадоннинг безарар ўсмаси 70–75% ҳолатда қон оқими бузилишига олиб келади. Шунингдек, резус зиддиятли ҳомиладорлик ҳам юқори хавф қузатилади.

Кўп ҳолларда бачадон-йўлдош қон оқими бузилишига онанинг генетик касалликлари (икки шохли ёки эгарсимон бачадон, бачадон пардеворлари) ҳам сабаб бўлади. Одатда, жинсий аъзо инфекцияларида ҳам гинекологик патология юзага келиш эҳтимоли мавжуд. Аёлларда грипп ёки ЎРВИ мавжудлигида уларнинг ривожланиш даражаси 24–45%ни ташкил этади. Зарарли корхоналарда ишлаш, спиртли ичимлик истеъмол қилиш ва чекиш бачадон-йўлдош қон оқими бузилишига кўмаклашувчи экзоген омиллар сирасига қиради. Вазн ортишига олиб келадиган нотўғри овқатланишни ҳам салбий омилларга қири-

тиш мумкин. Ҳомиладорликда этибор қаратиш лозим бўлган яна бир омил онанинг ёши бўлиб, аёллар 35 ёшдан кейин ҳомила ўсмай қолиши ва ўлик туғилиш ривожланишига кўпроқ мойил бўлишади. Доимий стресс ва интенсив жисмоний зўриқишда ҳам аномал гемодинамика хавфи мавжуд [9, 17, 26].

Йўлдош ҳомиладорлик даврида барча жараёнларни мувофиқлаштирувчи мураккаб ва ҳаётгий орган ҳисобланади. Ҳомила билан синхрон равишда йўлдош эрта ривожланишдан ҳомиладорлик охирига қадар ажойиб ўзгаришлар ва ўсишни бошдан кечиради. Уруғланиш бошланиши ва хужайраларнинг кетма-кет бўлинишидан сўнг ҳомила бластоцист шаклида рецептив бачадон билан мураккаб муносабатга киришади. Бинобарин, агар имплантация жараёни муваффақиятли ўтса эмбрион эндометрийга ёпишади, эпителийга ёриб кириб плацентация жараёни бошлайди. Имплантация жараёнида бластоцист ички хужайра массасига (эмбрион) ва трофэктодермага (йўлдош) ажралади. Трофэктодермада плацентация жараёнининг асосий драйверлари – трофобластлар ҳамда йўлдошнинг турли функциялари мавжуд. Бир вақтнинг ўзида децидуализация жараёнида имплантацияланадиган эмбрионни ўраб турган она эндометриясининг стромал хужайраларида кўплаб ўзгаришлар юз беради, бу муваффақиятли имплантациянинг зарурий шarti ҳисобланади. Трофобластлар ярим аллоген хужайра ҳисобланади, чунки улар эмбриондан келиб чиқади ва кўплаб иммунорегулятор таъсирга эга бўлиб, она ва боланинг толерант реакциясига олиб келади ва шу билан бирга плацентация ва ҳомиладорликнинг муваффақиятини таъминлайди [2, 4, 16, 29].

Она иммун хужайралари ва фетал трофобластлар ўртасидаги алоқа икки йўналишли бўлиб, асосан тўғридан-тўғри алоқа ва кўплаб аутокрин, паракрин ва эндокрин сигналлар, шу жумладан, цитокин, ўсиш омиллари ва интегрин, кадгерин, селектин ва иммуноглобулин каби хужайра юзасида акс этадиган адгезия молекулалари ажралиб чиқиши билан амалга оширилади. Ушбу механизмлар ёрдамида плацентар трофобластлар резидент децидуал хужайралар ҳаракатларини бошқаради, шунингдек, айланма лейкоцитларни жалб қилишга таъсир кўрсатади [3, 5, 10].

Баъзи она иммун хужайралари, шу жумладан, децидуал табиий киллерлар (dNK), макрофаглар, Т-хужайралар ва дендрит хужайралар (DC) эндометрийнинг децидуал қобиғида жойлашган. dNK она ва ҳомила чегарасида лейкоцитларнинг асосий популяциясини ташкил этади (умумий кўрсаткичнинг 70%и). dNK асосан децидуал қобикда жойлашган EVT билан таъсирга киришади ва ҳомила толерантлиги, EVT инвазияси ҳамда спирал артерияларни қайта моделлаштиришда марказий иштирокчи бўлади. Трофобластлар томонидан интерлейкин-15 (IL-15) чиқарилиши dNKнинг етилишига воситачилик қилади ва интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF), ўсимта некрози оми-

ли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) каби бир нечта цитокинларни ишлаб чиқариш оркали децидуанинг қайта тузилишига ёрдам беради. (TNF- $\alpha$ ), IL-8 ва хемокин (C-X-C мотиви) лиганд 10 (CXCL10).

Бундан ташқари, dNK токсоплазмоз ёки инсон цитомегаловируси (ЦМВ) каби баъзи патогенларга қарши иммун жавобнинг асосий медиатори ҳисобланади. Яқин кунларда учта турли NK кичик гуруҳлари аниқланди (dNK1, dNK2 ва dNK3). Улар рецептор ва цитокинларнинг ўзига хос профилилари экспрессияси ҳамда турли иммуномодулятор таъсирларнинг намён бўлиши билан тавсифланади. Децидуал макрофаглар эндометриянинг децидуал қобиғида энг кўп учрайдиган иккинчи популяция бўлиб, умумий миқдоринг тахминан 20 фоизини ташкил этади. Jiang ва Wang, C-C хемокин рецепторининг 2 тури (CCR2) ва CD11c гликопротеин экспрессиясига мувофиқ макрофагларнинг учта субпопуляциясини аниқладик, бунда CCR2-салбий CD11c паст, энг кўп тарқалган (~ 80%); CCR2-мусбат CD11c юқори (10–15%); ва CCR2-манфий CD11c юқори, энг паст бўлганини (~ 5%) ажратдик. Транскриптом таҳлил ёрдамида улар юқори даражадаги CCR2-мусбат CD11c субпопуляцияси *in vivo* M1-ўхшаш макрофаглари билан яллиғланишни чақирувчи бўлса, қолган CCR2-салбий субпопуляциялар M2 макрофаглар билан яллиғланишга қарши бўлган. Шундай қилиб, патологик бўлмаган шароитларда децидуал макрофаглар M2 яллиғланишга қарши фенотипни акс эттиради. Децидуал макрофагларнинг асосий функциялари қайта моделлаш ва тўқималарни тиклаш, токсинлардан тозалаш, ангиогенез ва иммун толерантликдан иборат. Ушбу макрофаглар триптофани катализациялайдиган ва T-хужайра фаоллашувига тўсқинлик қиладиган индоламин-2,3-диоксигеназ (IDO) ферментини ишлаб чиқаради. Бироқ инфекция ёки аберрант яллиғланиш муҳити туфайли ушбу макрофаглар, кўп ҳомилали ҳомиладорлик асоратлари ривожланиши билан боғлиқ M1 фенотипга ўзгариши мумкин [4, 8, 16, 19, 22].

T-хужайралар гарчи уларнинг мавжудлиги ҳомиладорликнинг кеч босқичларида прогрессив ортиб борса-да децидуал хужайралар умумий миқдорининг 10 дан 15%гачани ташкил қилади. Тахминан 45-75% CD8 T хужайралари ёки цитотоксик T лимфоцитлар (ЦТЛ) ва хужайраларнинг тахминан 30-45% CD4 T хужайралари ёки T ёрдамчи (Th) хужайралари. ЦТЛлар ҳомила толерантлигида иштирок этадиган тегишли хужайралар бўлиб, патогенлар ва вирусли инфекцияларга қарши иммунитетни таъминлайди. Th-хужайралар она ва ҳомила тузулмасида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши ҳолатнинг муҳим регулятори ҳисобланади.

Эффектор Th-хужайралар асосан учта марказий поляризацияни ўз ичига олади: (А) Яллиғланишга хос таъсирга эга ва аллотрансплантатни рад этиш ва ҳомиладорлик патологиялари билан боғлиқ бўлган Th1; (В) Th2 эмбрион учун камроқ зарарли ва Th1 поляризацияси билан тесқари бўлган; ва (С) Th17, )

инфекция каби ўткир яллиғланишда иштирок этади.

Бундан ташқари, тартибга солувчи T хужайралари (Treg) деб аталадиган T-CD4+ хужайра тури, айниқса имплантация ва ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида толерантликни индукциялаш ва сақлашда жуда муҳим ҳисобланади.

Қизиғи шундаки, ҳомиладорлик даврида ҳар бир T хужайра кичик турининг нисбати ва популяцияси ўзгаради.

Шундай қилиб, биринчи триместрда Treg ва Th1 устун хужайралар бўлиб, Th17 ва Th2 каби иштирок этадиган, дастлабки босқичларда жуда муҳим бўлган яллиғланишга хос, аммо бошқариладиган муҳитни яратади. Ҳомиладорликнинг иккинчи триместри она учун анча қулай ва асосан Th2-реакция устунлиги билан яллиғланишга қарши характерга эга. Учинчи триместр яна яллиғланишга хос бўлиб, ҳомила ва йўлдошнинг туғилишини осонлаштиради [1, 3, 17, 28, 29].

TNF $\alpha$ -нинг циркуляция даражаси ошиши қон-томирлар ўтказувчанлигини оширади ҳамда қон-томирларни кенгайтирувчи воситаларга хужайравий сезгирликни пасайтириш билан эндотелиал хужайралар функциясига бевосита таъсир кўрсатади. Яқинда ўтказилган иккита мета таҳлилда приэклампсия (ПЭ) ва нормал ҳомиладорликда она қон оқимида (плазма ва зардоб) TNF $\alpha$  миқдорини баҳоладик. Иккала тадқиқот ҳам TNF $\alpha$  ПЭда -триместрда фаоллашишини тасдиқлади. Бундан ташқари, олиб борилган мета-таҳлилларга кўра, ҳомиладорликнинг эрта ва кеч (1- ва 2- триместрлар) муддатларида TNF $\alpha$  айланишини тадқиқ қилиш, аралаш натижаларни кўрсатди: баъзилар TNF $\alpha$  эрта муддатда ошиши ҳақида ёзишган бўлса, бошқалар ҳеч қандай фарқни кўрсатишмаган, бироқ ушбу тадқиқотлар ҳомиладорликнинг кеч муддатларидаги тадқиқотлар билан таққослаганда кам сонли маълумотлар билан чекланган. ПЭнинг енгил ва оғир даражаси ўрганилган бир нечта тадқиқотларда иккита гуруҳ ўртасида TNF $\alpha$  миқдорида фарқ аниқланмади. Бироқ битта параметрик бўлмаган тадқиқот оғир даражадаги преэклампсияли гуруҳда TNF $\alpha$ -нинг сезиларли юқорирок миқдорини кўрсатди. Она ва киндик зардобини ўрганган бошқалар ҳам ПЭда нормал ҳомиладорлик билан таққослаганда иккала қон намунаси тури учун TNF $\alpha$  юқори концентрациясини ошишини қайд этишди. Шуни таъкидлаш лозимки, TNF $\alpha$  бевосита эндотелиал дисфункцияга келтириб чиқариши мумкин, шунингдек, маълумки у PDGF, ET-1 ва IL-6 каби эндотелиал функцияларга таъсир кўрсатувчи омилларни келиб чиқишига олиб келади [2, 7, 11, 19, 20].

Кўплаб интерлейкинлар ПЭ билан боғлиқ. IL-6, IL-8 ва IL-10 энг кўп тадқиқ қилинган, аммо бир нечта тадқиқотлар бошқа интерлейкинларни (масалан, IL-1 $\alpha$  ва IL-1 $\beta$ ) ПЭ билан боғлайди. IL-6 ва IL-8 миқдорининг ошиши муайян даражада ПЭ билан боғлиқ. Иккита мета таҳлилда IL-6 нормал ҳомиладорлик билан таққослаганда ПЭда қон оқимида бир

мунча ошганини кўрсатди. Тосун ва бошқалар (2014) ҳам она ва киндик зардобиди IL-6 миқдори ошганини тасдиқлашган. ПЭда айланувчи IL-8 миқдори мета таҳлили мавжуд бўлмаса-да, кўплаб тадқиқотларда IL-8 миқдори ПЭли ҳомиладорликда нормал ҳомиладорлик билан таққослаганда ошганини аниқланган. Бундан ташқари, қатор тадқиқотларда IL-8 нейтрофил ва Т-лимфоцитларнинг иммун хужайраларни жалб қилиш ва фаоллаштиришда иштироки аниқланган. Адабиётларда IL-10-нинг зиддиятли миқдори ҳақида маълумотлар келтирилган, айрим муаллифлар ПЭда нормал ҳомиладорлик билан таққослаганда IL-10-нинг ошганини таъкидлашса, бошқалар пасайганини кўрсатишган. Алалокибат улар бир нечта тадқиқотлар ПЭда IL-10 миқдори ошганини кўрсатди, деган хулосага келишди. Хие ва бошқалар (2015) томонидан олиб борилган бошқа мета таҳлил ПЭли ҳомиладорликда она қон оқимида IL-10 миқдори нормал ҳомиладорлик билан таққослаганда ошишга мойиллигини кўрсатди [6, 9, 15, 27].

Янг ва бошқалар (2017) томонидан олиб борилган нормал ҳомиладорлик ва ПЭда она плазмаси ва зардобининг 16 та тадқиқоти мета таҳлилида, адабиётларда ПЭли ҳомиладорликда интерферон гамма- $(IFN\gamma)$  миқдорининг ошишга мойиллиги қайд этилган. Бироқ 5та мустақил тадқиқотда фарқ кузатилмаган.  $IFN\gamma$  ҳақидаги маълумотларнинг бир хил эмаслиги беморлар популяциясидаги фарқлар ёки намуналарни тўплаш ва ёки қайта ишлашдаги фарқда бўлиши мумкин.

Доимий плацента ишемияси/гипоксия: аберрант спирал артерияларнинг қайта тузилиши ва трофобласт инвазияси натижасида юзага келадиган ПЕ патогенезида иштирок этадиган яна бир муҳим ҳодисадир.

Гипоксия қўзғатувчи омили ( $HIF-1\alpha$ ) нинг барқарор ва ошган даражаси эрувчан  $fms$ -га ўхшаш тирозинкиназа-1 ( $sFlt-1$ ) ва эрувчан эндоглин ( $sEng$ ) каби антиангиоген компонентлар ишлаб чиқарилишининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу  $VEGF$  ва йўлдош ўсиш омили ( $PlGF$ ) каби проангиоген маркерлар пасайиши билан бирга кузатилади.  $sFlt-1$  эрувчан  $Flt-1$  рецептор шакли бўлиб, шунингдек,  $VEGF$  1 рецепторлари сифатида ҳам таърифланади. Худди шундай  $sEng$  рецепторларининг эрувчан шакли бўлиб, кенг маънода  $Flt-1$  ва  $Eng$  рецепторлари тўқималарда ангиогенез жараёнининг, асосан, уларнинг  $VEGF$  ва  $PlGF$  билан ўзаро таъсири туфайли муҳим медиаторлари ҳисобланади. Йўлдош преэклампсиясида гипоксия шароитида  $Eng$ ,  $Flt-1$  рецепторлари ва уларнинг она қонида ажралиб чиқадиган эрувчан шакллари экспрессияси ошишида  $PlGF$  ишлаб чиқарилиши пасайиши кузатилади  $sFlt-1$  эркин  $VEGF$  ва  $PlGF$  билан боғланади, шу билан бирга ушбу ангиоген компонентларнинг биологик мавжудлигини чеклайди. Сурункали гипоксик трофобластлар  $sFlt-1$ -нинг барқарор ажралиб чиқишига масъул бўлиб, у ҳақиқатдан *in vitro* эндотелиал дисфункцияни келти-

риб чиқариш учун етарли бўлади. Бу эффект  $sFlt-1$   $sEng$  билан ўзаро таъсирга киришганда кучаяди, бу эса  $TGF-\beta 1$  ни унинг рецепторлари билан боғлиқлигини ва қон-томирлардаги куйи оқим сигналларини бузади. Гарчи  $VEGF$  физиологик ва патологик ангиогенез учун ЕС фаоллашувида муҳим компонент бўлсада, қон-томирлар тармогининг яхши ишлашига кўмаклашадиган бошқа омиллар аниқланган. Маълумки, улар орасида олдин аксонларни бошқаришнинг, асосий механизмлари сифатида аниқланган семафорин- ва плексин воситачилигидаги сигналларни узатиш қон-томирлар шаклланишида муҳим рол ўйнайди. Бунинг ажабланидиган жойи йўқ, чунки қон-томир ва нейрон тизимлар ўхшаш ривожланиш схемасига эга. Бундан ташқари, таъкидлаш жоизки, узайтирувчи хусусиятга эга учнинг эндотелиал хужайраси ва аксон учидан чиқувчи филоподия морфологик жиҳатдан ўхшаш ва айрим рецепторларнинг экспрессиясини ажратади; бу организмда турли вазифаларни бажарувчи иккита шундай тизимни бошқариш сигналлари билан диққатга сазовор. Мембрана билан боғланган ва ажралиб чиққан семафоринлар сигналларни плексин ва нейропелин рецепторлар орқали узатилади, про ёки антиангиоген таъсир кўрсатади, бу эса ушбу йўлларни патологик ангиогенез учун потенциал терапевтик мақсадга айлантиради. Бундан ташқари, бошқа молекула ва тирқишли ҳамда халқа ( $Robo$ ) рецепторлари каби сигнал йўллари, колоректал саратондаги ( $DCC$ ) нетрин/делетирланган йўллар ва  $UNC5$ , нетрин/гомологик йўллар қон-томир ва асаб жараёнлари, тўқималар ривожланишида муҳим аҳамият касб этади [5,6,9,24].

$sFlt-1$ -нинг эркин айланувчи  $VEGF$  ва  $sFlt-1$  билан  $TGF-\beta 1$ -га боғланиши трофобластлар томонидан  $PlGF$  ишлаб чиқарилиши камайиши билан бирга йўлдошда локал ангилгенезнинг бузилиши ва ПЭ билан боғлиқ тизимли эндотелиал дисфункция учун маълум даражада масъулдир. ТЭЛА патогенезида ушбу омилларнинг асосий роли борасидаги қўшимча далиллар – бу уларнинг клиник амалиётда марказий биомаркер сифатида қўлланилиши ҳисобланади. Масалан,  $sFlt-1$  /  $PlGF$  нисбатини ўлчаш ПЭ-нинг клиник ташҳисини аниқлашга ёрдам беради.  $PROGNOSIS$  тадқиқоти (преэклампсия гумонланган ҳомиладор аёлларда қисқа муддатли натижани прогнозлаш).

$sFlt-1$  /  $PlGF$  нисбати 38-га тенг ёки пастроқлигини, салбий прогностик кўрсаткичи 99,3%ни кўрсатган бўлса,  $sFlt-1$  /  $PlGF$ га нисбатининг ижобий прогностик кўрсаткичи 38 ёки ундан юқори бўлган ёки 4 ҳафта давомида 36,7% ни ташкил этган. Бу  $sFlt-1$  /  $PlGF$ -нинг паст нисбати (38 ёки пастроқ) синдром клиник жиҳатдан гумонланган аёлларда ПЭ қисқа муддатли йўқлигини тахмин қилишда фойдаланилиши мумкин, лекин юқори нисбат ПЭ мавжудлиги билан боғлиқ бўлмаслиги лозим. Шундай экан, ушбу нисбат таҳлили, шунингдек, асосиз касалхонага ётқизишни олдини олишга ёрдам бериши мумкин, бу эса муайян даражада иктисодий самара беради.

Шундай қилиб, жами маълумотлар ПЭли аёлларда sFlt-1 ва PlGF ўлчовларининг клиник қўлланилишини тасдиқлайди [2, 25, 29].

Гликопротеинлар таъсирининг дастлабки даражаси ва тўқималарда нейтрофиллар жалб қилиниши кечикиши билан боғлиқ айрим фарқларга қарамай маълумотлар эрта туғилган болаларда адгезия молекулалари яллиғланишни чақирувчи стимулларга қараганда анергик ҳисобланмаслигини кўрсатди. *Ex vivo* тадқиқотлари шуни кўрсатдики, жуда кам вазли чақалоқларнинг (ELBW), киндик венаси эндотелиал хужайралари (HUVEC), TNF $\alpha$  ва IL-1 $\beta$ -га жавобан E-селектин, VCAM-1 ва ICAM-1 ни фаоллаштириш мумкин [1, 2, 17, 29].

Бир нечта тадқиқотларда киндик қони намуналарини таҳлил қилиш ёрдамида ҳомила ўсмай қолган преэклампсияли ва ушбу ҳолатларсиз аёлларда чақалоқларнинг оксидант ва антиоксидант ҳолати соғлом ҳомиладорлардан туғилган чақалоқлар билан таққослаб ўрганилди. Оксидланиш стрессини ўлчаш учун турли хил таҳлилий усуллар ва бир нечта биомаркерлар қўлланилган, масалан, АФКни бевосита аниқлаш (масалан, водород перекиси, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), липид ва оксилларнинг перекис оксидланиш маҳсулотларини билвосита текшириш (масалан, малондиальдегид ва оксил карбониллари даражаси) ва антиоксидант ферментлар фаоллигини баҳолашдан (масалан, глутатионпероксидаза) фойдаланилди. Кўплаб тадқиқотларда преэклампсияли аёллар авлодида АФК-нинг юқори даражаси ва антиоксидант фаоллик паст бўлган она профили билан ўхшаш киндик қони профили аниқланган, бу эса она ва ҳомила прооксидант муҳитда деб тахмин қилиш имконини беради. Бундан ташқари, қўй моделидаги преคลินิก маълумотлар гипоксиянинг сурункали таъсир қилиш, оксидловчи стресс натижасида ҳомила плазмасида урат концентрациясини сезиларли оширишини тасдиқлайди.

Гемолиз, жигар ферментлари юқори ва паст миқдордаги тромбоцитлар (HELLP) синдроми ёндош бўлган преэклампсия билан оғриган аёллардан туғилган чақалоқларда преэклампсияли, лекин HELLP мавжуд бўлмаган гуруҳ билан таққослаганда 7 кунликда юқори оксидловчи стресс кузатилган. Бинобарин, ҳомиланинг оксидловчи стресс, онанинг эндотелиал дисфункцияси даражасига мутаносиб ва ҳатто плацентар қон айланиши тўхтаганидан кейин ҳам сақланиб қолади. Бундан ташқари, эрта туғилган чақалоқлар оксидловчи стрессга кўпроқ мойил бўлган антиоксидант захирага эга. Ушбу маълумотларнинг барчаси плацентар дисфункция аниқланган беморларда барқарор хужайравий ирсиятни акс эттиради, бу эса оксидловчи стресс таъсирида ривожланиш дастурлини кўрсатади. Ушбу йўналишдаги тадқиқотлар АКФга қаратилган антиоксидант терапиядан фойдаланиш перинатал тиббиётда, айниқса ҳомила нейропротекциясида истиқболли ёндашув бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Шунга қарамай, аксарият тавсия этилган дори-дармонлар мелатонин,

ликопин, селен, ацетилсалицил кислотаси каби витаминлар, L-эрготионеин ва митохондриял специфик препаратлар каби доимий клиник фойдаланиш учун ўрганилмоқда [8, 14, 25, 28].

Олдинги тадқиқотларда ПЭда туғма ва адаптив иммун хужайраларнинг марказий ролини аниқланган. дНК ва децидуал макрофаглар ПЭда барқарор гипоксия ва трофобластнинг ҳаддан зиёд хужайравий дебриси ёки трофобласт некрозига жавобан гиперактивлашади. Айрим муаллифлар йўлдошнинг аномал ривожланиши РААС компонентлари ва ушбу тизимни бошқаришда, эҳтимол экзосомада иштирок этадиган микроРНК ёки АТ1АА молекулалари кўп чиқишига олиб келишини тахмин қилишган. АТ1АА ўзида кўплаб оқибатлари билан ангиотензин II-га ўхшаш ангиотензин II-1 тури рецепторлари фаоллашувига масъул бўлган В-хужайралари томонидан ажратиладиган антитанача-агонистни акс эттиради. АТ1АА асосий мақсадлари орасида MAP-киназа (MAPK) йўли тўқима омили, плазминоген-1 (PAI-1) активатор ингибитори фаоллашувини, трофобласт инвазияси, оксидловчи стресс маркерлари бузилишини ва TNF $\alpha$  индукцияси орқали sEng ишлаб чиқарилиши ошишини таъкидлаш лозим. АТ1АА гиперпродукцияси– ПЭда патофизиологик ролини иммун тизими ёрдамида кўрсатадиган ягона механизм эмас. Шу билан бирга Th1 ва Th17 да Treg фаоллиги пасайиши билан Th-хужайра фарқланиши ҳам ПЭда аниқланган аномал яллиғланиш реакциясига таъсир кўрсатади. Ушбу ўзгаришлар ИЛ-6 ва TNF- $\alpha$  типдаги цитокинлар гиперпродукцияси (яллиғланишни келтириб чиқарувчи) ҳамда IL-4 ва IL-10 II типи пасайиши билан цитокинлар профилида сезиларли ўзгаришлар билан кузатилади. Шу нуқтаи назардан, айрим муаллифлар эндометрия мезенхималь илдиш хужайралари нормал ҳомиладорликда иммуносупрессив таъсир кўрсатиб ва трофобласт инвазиясини таъминлаб, иммун тизимида муҳим рол ўйнашини тасдиқлашган. Ушбу хужайраларнинг ПЭ этиогенезида аниқ функциялари ноаниқлигича қолмоқда, лекин айрим *in vitro* тадқиқотларда Th1 яллиғланишни келтириб чиқарувчи дифференциясини камайтириш мақсадида ушбу турдаги хужайралардан фойдаланиш натижалари ҳақида маълумотлар келтирилган. Ушбу соҳадаги кейинги тадқиқотлар эрта босқичларда плацентар муҳитда юз берадиган иммунорегуляцияда ёрдам бериши мумкин [18, 22, 27].

Бир қатор олимлар ўзгарган плацентар микробиом липополисахаридлар (LPS) каби яллиғланиш молекулаларини ажратиши мумкинлигини, натижада аномал плацентация ва она эндотелиал хужайралар фаоллашуви билан кузатиладиган яллиғланиш ўзгаришини тахмин қилишган. Ҳаддан зиёд иммун фаоллашиш бир нечта механизмлар орқали эндотелиал дисфункцияга, шу жумладан, азот оксиди (NO) ва простаглицин каби вазодилататорлар пасайиши билан бир қаторда эндотелин 1 (ET-1), АФК чиқарилиши ва шахсий АТ1АА ва ангиотензин IIИ каби

вазоконстрикторлар ошишига ёрдам беради. ET-1 кучли вазоконстриктор реакцияси билан боғлиқ бўлган эндотелиал дисфункциянинг бевосита натижаси ҳисобланади. ET-1 VEGF интактизацияси ёки ингибирланиш натижасида ҳосил бўлади. Кейин ET-1 йўлдошда АФК ва оксидловчи стрессни ишлаб чиқаришни бошлайди, бу ногўғри доира ҳосил қилиб, sFlt-1 ишлаб чиқарилиши ва ажратилишини кучайтиришга жавоб беради. Аикио ва бошқаларнинг (2013) тадқиқотида презэмплазияли оналардан жуда эрта туғилган болалар гуруҳида нафас йўлларида олинган намунада инфекцияли/яллиғланишли эндотипли болаларнинг юқори кўрсаткичлари билан таққослаганда нитрат ва нитритларнинг перинатал ноаниқ кийматлари аниқланган. Бундан ташқари, сўнги клиник маълумотлар ҳомиласи ўсмай қолган беморлар йўлдоши ва киндик қонида ADMA ва PRMT-1 нинг юқори даражасини кўрсатмоқда, бу ADMA, DDAN-1, NO ва eNOS метаболизаторларининг камайиши билан боғлиқ [1, 4, 10, 13, 21].

Оксидловчи стресс ҳам ПЭ ва йўлдош касалликларининг асосий детерминанти сифатида кенг тан олинган. ПЭ антиоксидант тизим пасайишида АФК ва оксидловчи молекулалар миқдори ошиши билан тавсифланади. Йўлдош хужайраларининг деярли барча турлари, шу жумладан йўлдошдаги трофобластлар, эндотелиал хужайралар, тукчалардаги Хофбауэр макрофаглари ёки стромал хужайралар оксидловчи стресс манбалари ҳисобланади. Узоқ муддатли гипоксия ҳаддан зиёд яллиғланиш ва оксидловчи стрессга, бир-бири билан чамбарчас боғлиқ ҳолатга олиб келади. Бундан ташқари, ҳаддан ташқари оксидловчи стресс турли плацентар хужайралар ишлаши бузилишига олиб келиб, ПЭ патогенезида иштирок этувчи апоптоз ёки аутофагия каби оғир ҳолатларга олиб келиши мумкин. Оксидловчи стресснинг энг муҳим оқибатларидан бири плацента эндотелиал синтазлари (eNOS) пасайиши бўлиб, у бир неча механизмлар орқали NO ишлаб чиқарилишини сезиларли даражада камайтиради. Шу маънода, айрим тадқиқотларда ПЭли аёлларда NO ва sFlt-1 даражалари ҳамда sEng ўртасида карама-қарши корреляция аниқланган, бу эса антиангиоген омиллар қандайдир тарзда NO маҳсулотини ингибирлаши мумкинлигини кўрсатади. NO ишлаб чиқарилишининг камайиши ҳам ПЭли аёлларда кузатиладиган L-аргининнинг биологик мавжудлиги пасайиши билан боғлиқ. Ушбу ўзгаришлар буйрак ва юракнинг микроциркуляция йўлидаги ўзгаришларга, шунингдек, *in vivo* фетал нефронлар сони камайишига ёрдам бериши мумкин, бу шунингдек, одамларда ҳам кузатилиши мумкин. Шунга қарамай ПЭ этиопатогенезида оксидланиш стрессининг аниқ таъсири кузатилади: С, Е витаминлари ёки n-ацетилцистеин каби антиоксидантлардан фойдаланиш клиник фойда бермади [13, 20, 23, 29].

Сўнги йигирма йилликда эндотелиал йўллар катта ёшлилардаги баъзи яллиғланиш касалликларида самарали диагностик ва терапевтик мақсад бўлган,

бу эса тиббиётнинг кўплаб соҳаларида эндотелиал хужайраларнинг ролига бўлган қизиқишни оширди. Бугунги кунга келиб эрта туғилган болалар ретинопатиясида қон-томир эндотелиал ўсиш омилига (VEGF) қарши дорилар билан антиангиогенетик терапия каби тадқиқотлар мавжуд. Бундан ташқари, бир нечта тадқиқотларда юқори қон босими, қандли диабетнинг 2 тоифаси ва инсульт билан касалланган муддатидан олдин туғган катта ёшлиларда эндотелиал дисфункция қайд этилган, бу эрта туғиш нохуш эндотелиал фенотипга сабаб бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Қизиғи, йўлдош ва ҳомиладорлик тадқиқотлари эндотелиал дисфункция жуда эрта бошланиши ва ҳомиладорлик асоратлари сабаб келиб чиқадиган ва муддатдан олдин туғруққа олиб келадиган ноқулай бачадон ички муҳити билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, туғруқдан олдинги ва кейинги жараёнларнинг эндотелиал дисфункцияга сабабини аниқлаш, тушуниш ва миқдорий баҳолаш мураккаб вазифа ҳисобланади ҳамда бузувчи омилларни чеклаш учун эндотелиал эрта баҳолашни талаб этади. Лекин эмбрионал жараёнлар охиригача ўрганилмаган бўлса-да, ЧИТБ да (чақалоқларнинг интенсив терапияси бўлими) эндотелиал биомаркерлар, баҳолаш учун етарлича мавжуд. Уларнинг диагностик ва терапевтик салоҳиятини тасдиқлаш учун кўшимча тадқиқотлар олиб борилиши лозим.

#### АДАБИЁТЛАР

1. Агафонова А.В., Васильев В.В., Рогозина В. Морфологическая характеристика плаценты при инфекционном поражении. //Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, №1. – С. 8–14.
2. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Тетюшкин Н.А. Роль цитокинов воспаления в формировании и разрыве артериовенозных мальформаций головного мозга. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62, №4. – С. 185–194.
3. Доронина П.Ю. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. //Аллея науки. – 2018. – Т. 7. – № 11(27). – С. 143–155.
4. Карапетян А.О., Баева М.О., Баев О.Р. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов. Акушерство и гинекология. 2018;(4):10–5. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.10-15>.
5. Круглякова М. В. Характеристика цитокинового профиля при физиологической и осложненной беременности. //Культура, наука, образование: проблемы и перспективы: Материалы IX Международной научно-практической конференции, Нижневартовск, 10 ноября 2021 года Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет, 2021. – С. 548–555.
6. Кузнецова И.В., Гаврилова Е.А. Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции на

- этапе подготовки к беременности больных синдромом поликистозных яичников. // Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(28): 36–40.
7. Миронов, А.В. Роль дисфункции эндотелия в развитии материнской, перинатальной и детской заболеваемости // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 5. – С. 600–610.
  8. Пестрикова, Т.Ю. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, №1. – С. 5–15.
  9. Тастанова Г., Юнусов С., Шаниева С. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. // Журнал «Медицина и инновации». – 2022. – №. 3. – С. 304-312.
  10. Трошина, Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67, №2. – С. 4–9.
  11. Шулженко А.Е. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – № 12. – С. 14–19.
  12. Brewster LM, Garcia VP, Levy MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. // J. Appl Physiol. 2020 Jun 1; 128(6): 1497-1505.
  13. Chang X, Yao J, He Q, et al. Exosomes from Women with Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble FmsLike Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. // Hypertension. 2018 Dec; 72(6): 1381-1390.
  14. Coban U, Takmaz T, Unyeli OD, Ozdemir S. Adverse Outcomes of Preeclampsia in Previous and Subsequent Pregnancies and the Risk of Recurrence. // SisliEtfalHastan Tip Bul. 2021 Sep 24; 55(3): 426-431.
  15. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. // Br J Clin Pharmacol. 2020 Jan; 86(1): 39-49.
  16. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb; 226(2S): 786-803.
  17. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – chorobakobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. // PostepyBiochem. 2018 Dec 29; 64(4): 232-229.
  18. Frishman M, Radin M, Schreiber K. Hydroxychloroquine and antiphospholipid antibody-related pregnancy morbidity: a systematic review and meta-analysis. // CurrOpinObstet Gynecol. 2020 Oct; 32(5): 351-358.
  19. Gabryel B, Bontor K, Jarzabek K, et al. Sulodexide up-regulates glutathione S-transferase P1 by enhancing Nrf2 expression and translocation in human umbilical vein endothelial cells injured by oxygen glucose deprivation. // Arch Med Sci. 2019 Feb 11; 16(4): 957-963.
  20. Gamble D.T., Brikinns B., Myint P.K., et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent cardiovascular disease: Current national and international guidelines and the need for future research. // Front. Cardiovasc. Med. 2019; 6: 55.
  21. Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M et al. Angiogenic factors and long-term cardiovascular risk in women that developed preeclampsia during pregnancy. // Hypertension. 2020; 76: 1808–16
  22. Gottardi E, Lecarpentier E, Villette C, et al. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy. // J GynecolObstet Hum Reprod. 2021 Mar; 50(3): 102000.
  23. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, et al. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials//. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Feb; 27(1): 19-28.
  24. Nakahara A, Nair S, Ormazabal V, et al. Circulating Placental Extracellular Vesicles and Their Potential Roles During Pregnancy. // Ochsner J. 2020 Winter; 20(4): 439-445.
  25. Orabona R., Sciatti E., Vizzardi E., et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. // Gynecol. 2017; 49: 116–123.
  26. Perera C, Zheng S, Kokkinos MI, et al. Decidual mesenchymal stem/stromal cells from preeclamptic patients secrete endoglin, which at high levels inhibits endothelial cell attachment in vitro. // Placenta. 2022 Aug; 126: 175-183.
  27. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives//. Circ Res. 2019 Mar 29; 124(7): 1094- 1112.
  28. Saleh L., van den Meiracker A.H., Geensen R., et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and Бюллетень медицинской науки №3 (27) 2022 73 placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. // Gynecol. 2018; 51: 751–757.
  29. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, et al. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. // Int J Mol Sci. 2019 Aug 30; 20(17): 42-46.
  30. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, et al. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. Pregnancy Hypertens. 2021 Mar; 23: 123- 130. Wu R, Wang T, Gu R, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Risk of Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Cardiology.

## ЛОР ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК:616.345-008.87:575:615.2/3-036

### СУРУНКАЛИ ЙИРИНГЛИ ЎРТА ОТИТЛИ БЕМОРЛАРДА КАСАЛЛИКНИНГ ЭТИОЛОГИК ТАҲЛИЛИ ВА МИКРОБИОЛОГИК БАҲОЛАШ

Эсамуратов А.И., Каримова М.А.  
Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали

#### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является одним из наиболее распространенных заболеваний в практике ушных болезней и занимает второе место в ЛОР-патологии.

**Цель исследования.** В анализе этиолого-патогенетических особенностей заболевания, а также в оценке и научном обосновании основных факторов вида микроба, устойчивости среды в развитии заболевания.

**Материалы и методы.** У больных с диагнозом хронической гнойный средний отит, который находившихся на стационарном лечении, брали гнойный материал из среднего уха и проводили микробиологическое исследование. По нашим данным, полирезистентные штаммы *S.aureus* и *Ps.aeruginosa* являются основной причиной воспаления в полостях среднего уха.

**Результаты.** Микроорганизмы, которые росли на самом высоком уровне, были *S. aureus* 59,3%, 45,1% и 49,7% во всех трех группах, *S. epidermidis* 16,3%, 38,2% и 32,1% соответственно, а *Ps.aeruginosa* наблюдалась в 24,1%, 16,7% и 18,2% штаммов. В полученных результатах четко определено, что заболеваемость *Pseudomonas aeruginosa* составила 46,6% при мезотимпаните и 79,7% при эптитимпаните. Такая же ситуация наблюдалась и по *Staphylococcus aureus*, у которого он составил 43,9% при мезотимпаните и 55,3% при эптитимпаните. По результатам определения чувствительности микробов к антибиотикам изменение выделения штамма *Ps.aeruginosa* (ИПМ\_10МЕ) 59,0%, к меропенему (MEM\_10 МЕ) 71,0%, к цефтазидиму (ЦАЗ\_10МЕ) 69,0%, к амикацину (АМК-30МЕ) 46,0%, к ципрофлоксацину (СІР-5МЕ) - 78,0% и к левофлоксацину (LVX-5МЕ) - 77,0%.

**Вывод.** Во всех трех группах больных *S.aureus* наблюдался на самом высоком уровне у 59,3 %, 45,1 % и 49,7 %, *Ps.aeruginosa* у 24,1 %, 16,7 % и 18,2 % . Штамм *Ps.aeruginosa* показал наибольшую чувствительность к ципрофлоксацину (СІР-5МЕ) 78,0% и левофлоксацину (LVX-5МЕ) - 77,0%.

**Ключевые слова:** хронический гнойный сред-

#### SUMMARY

**Relevance.** Chronic suppurative otitis media (CSOM) is one of the most common diseases in the practice of ear diseases and ranks second in ENT pathology.

**Objective.** In the analysis of the etiological and pathogenetic characteristics of the disease and to evaluate and scientifically substantiate the main factors of the type of microbe, environmental resistance in the development of the disease.

**Materials and methods.** In patients with a diagnosis of chronic purulent otitis media, who were hospitalized, purulent material was taken from the middle ear and a microbiological study was performed. According to our data, polyresistant strains of *S.aureus* and *Ps.aeruginosa* are the main cause of inflammation in the middle ear cavities.

**Results.** The microorganisms that grew at the highest level were *S. aureus* 59.3%, 45.1% and 49.7% in all three groups, *S. epidermidis* 16.3%, 38.2% and 32.1% respectively, and *Ps.aeruginosa* was observed in 24.1%, 16.7% and 18.2% of strains. In the obtained results, it was clearly determined that the incidence of *Pseudomonas aeruginosa* was 46.6% in mesotympanitis and 79.7% in epitympanitis. The same situation was observed in *Staphylococcus aureus*, in which it was 43.9% in mesotympanitis and 55.3% in epitympanitis. According to the results of determining the sensitivity of microbes to antibiotics, the change of *Ps.aeruginosa* strain isolation (IPM\_10IU) 59.0%, to meropenem (MEM\_10IU) 71.0%, to ceftazidime (CAZ\_10IU) 69.0%, to amikacin (AMK-30IU) 46.0%, to ciprofloxacin (CIP-5IU) was 78.0% and levofloxacin (LVX-5IU) - 77.0%.

**Conclusion.** In all three groups of patients, *S.aureus* was observed at the highest level in 59.3%, 45.1% and 49.7%, *Ps.aeruginosa* in 24.1%, 16.7% and 18.2%. The *Ps.aeruginosa* strain showed the highest sensitivity to ciprofloxacin (CIP-5ME) 78.0% and levofloxacin (LVX-5ME) - 77.0%.

**Keywords:** chronic purulent otitis media, microflora in the middle ear cavity, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, sensitivity to antibiotics.

ний отит, микрофлора в полости среднего уха, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, чувствительность к антибиотикам.

Сурункали йирингли ўрта отит (СЙЎО) кулоқ касалликлари амалиётида энг кенг тарқалган касалликлардан бири бўлиб, ЛОР патологияси таркибида иккинчи ўринда туради. Дунёда ривожланган ва ривожланаётган мамлакатларда яшовчи 46% аҳоли СЙЎО касаллигидан азият чекади, шундан 60%и эшитиш қобилиятини сезиларли даражада йўқотади. Ўрта кулоқ ва бурундаги яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқ асаб тизимининг касалликларидан ўлим даражаси 16,2 дан 50,0% гача ташкил этади. Катталардаги отоген интракраниал (калла ичи) асоратларнинг улushi 51,0±22,5%, фарқланади, гўдаклар ўлими таркибида эса 74,3±23,5% ни ташкил қилади.

Шу сабабли ўрта кулоқ йирингли яллиғланиш касалликлари шаклланишида микробиологик кўрсаткичларнинг клиник белгиларига қараб бири-бирига боғлигини асослаш ва тизимли ташхислаш-даволаш тактикаси замонавий микробиологиянинг мураккаб ва долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Сурункали йирингли ўрта отитда касалликнинг хавф омилларини олдини олиш, эрта ташхислаш, терапевтик ва жарроҳлик усулида даволаш самарадорлигини оширишда микробиологик ташхислаш ўринлидир.

Маълумки, ўрта кулоқда яллиғланиш одатда эшитиш найчаси дисфункцияси ва умумий ўзига хос бўлмаган резистентлигининг пасайиши билан инфекцион агент вирулентлигида ривожланади [3, 5, 7, 8, 20, 21]. Ўрта кулоқ бўшлиғида аниқланган кўплаб микроблар патоген хусусиятга эга [11,15, 22]. Антибиотикларни кенг қўламда қўллаш СЙЎО кечишида бир қатор хусусиятларга сабаб бўлади. Биринчидан, касалликнинг келиб чиқиши шартли патоген микроорганизмларни (соғлом киши терисида вегетатив аэроб, анаэроб) кўзгагиши мумкин [2, 7]. Иккинчидан, антибиотикларга турғун микроорганизмларнинг ўртача вази ошади [14, 17], антибиотикларни кучайтирувчи янги дори воситаларини топиш зарурлигини кўрсатади.

Аксарият муаллифлар фикрига кўра, йирингли ўрта отитнинг ривожланишида асосий этиологик

омиллар ўрта кулоқ бўшлиғининг бактериал ва замбуруғлар кўпайиши ҳисобланади [4, 10, 11, 12, 18, 20], холестеатом билан СЙЎОда анаэроб микрофлоранинг юқори фоизи кузатилади [1, 6, 12].

Сўнгги йилларда илмий манбаларда салбий флора грамми, жумладан эптитимпанитда *Ps. aeruginosa* нинг устунлиги тасдиқланган. Барча кўзгатувчилар орасида асосан *Ps. aeruginosa* ўрта кулоқ тузилишида ва токсин ҳамда ферментлар таъсири ҳисобига сўргичсимон ўсиқ бўшлиғига энг деструктив таъсири билан фарқ қилади [1, 6, 12].

#### МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотни бажариш мақсадида Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ихтисослаштирилган шифохонаси ва Урганч шаҳридаги «Хоразм LOR Shifo» хусусий шифохонасида стационар шароитда даволанган 217 нафар беморларни комплекс микробиологик, клиник, инструментал текширувлари олиб борилган. СЙЎО ташхисланган, шифохонага даволанишга жойлаштирилган барча беморларда ўрта кулоқдан ажралувчи йирингли материал олиниб, микробиологик текшируви ўтказилди.

Микробларга қарши дориларга сезгирликни аниқлаш диско-диффузион усули ва минимал ингибитив концентрацияни (МИК) аниқлаш билан кетма-кет суьолтириш усули орқали EUCAST тавсияларига мувофиқ амалга оширилди.

Ишда Мюллер-Хинтон агар ва HIMEDIA (Ҳиндистон) томонидан ишлаб чиқарилган антибиотиклар билан дисklar, шунингдек кимёвий тоза микробларга қарши препаратлар (HIMEDIA, Ҳиндистон) моддалари ишлатилди. Қуйидаги АМП ларга сезувчанлиги ўрганилди: β-лактамллар (ампициллин, амоксициллин/ клавулан кислотаси, цефотаксим, цефтазидим, цефокситин, цефепим, имипенем, меропенем), хинолонлар (налидиксин кислота, ципрофлоксацин, офлоксацин), аминогликозидлар (гентамицин, амикацин) ва бошқа гуруҳ препаратлари (тетрациклин, хлорамфеникол, триметоприм -сулфаметоксазол, рифампицин, линизалид).

1-жадвал

#### Ўрта кулоқда яққол яллиғланиш жараёнининг даражасига қараб микроб манзарасининг хусусиятлари (%)

| Т/р | Ўрта кулоқдан ажратиб олинган микроблар | I- гуруҳ (n=97) | II-гуруҳ (n=79) | III-гуруҳ (n=41) |
|-----|---|-----------------|-----------------|------------------|
| 1   | <i>S.aureus</i>                         | 59,3            | 45,1            | 49,7             |
| 2   | <i>S.epidermidis</i>                    | 16,3            | 38,2            | 32,1             |
| 3   | <i>St.haemolyticus</i>                  | 8,1             | 16,4            | 2,7              |
| 4   | <i>St.piogenes</i>                      | 2,3             | 2,7             | 5,26             |
| 5   | <i>H.influenzae</i>                     | 6,2             | 5,8             | 14,5             |
| 6   | <i>S.pnevmonia</i>                      | 2,6             | 1,3             | 1,96             |
| 7   | <i>Ps.aeruginosa</i>                    | 24,1            | 16,7            | 18,2             |
| 8   | <i>E.coli</i>                           | 10,3            | 8,1             | 10,7             |
| 9   | <i>St.mitis</i>                         | 3,1             | 0,8             | 2,7              |
| 10  | <i>Aspergillus</i> замбуруғлари         | 4,2             | 5,              | 12,3             |

Изоҳ: ишочли статистик аҳамиятли кўрсаткичлар, p<0,05.



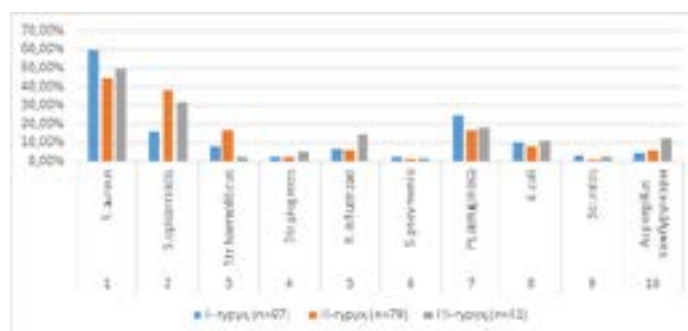
## НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУҲОКАМА-СИ

Микробли пейзажнинг сифат ва миқдорий таркиби колонияларни ўсиш даражаси 1-жадвалда келтирилган.

Шакллантирилган клиник гуруҳларда ўстирилган намуналарда бактерияларни ўсиш даражаси *St. riogenes*, *St. pneumonia* ва *St. mitis* ларда ҳар уч гуруҳда ҳам бошқа қўзғатувчиларга нисбатан жуда паст даражада бўлди (I, II ва III гуруҳларда 2,3 % - 2,7% - 5,2%; 2,6% - 1,3% - 1,9%; 2,6% - 1,3% - 1,9% да ва 3,1% - 0,8% - 2,7% да мос ҳолда).

Олинган таҳлиллардан кўриниб турибдики, ҳамма штаммларда экмалар бир хил бўлмаган, жумладан, энг юқори даражада ўсиб чиққан микроорганизмлар *S. aureus* (учта гуруҳларда ҳам 59,3%, 45,1%, 49,7%); *S. epidermidis* (16,3%, 38,2%, 32,1%) ва *Ps. aeruginosa* (24,1%, 16,7% ва 18,2%) штаммларида кузатилди. Бошқа ҳар хил турдаги микроорганизмлар турли даражада ўсиб чиқди, яъни, *Str. haemoliticus*, *E. coli*, *H. influenzae* (8,1% - 16,4% - 2,7%); *H. influenzae* (6,2% - 5,8% - 14,5% мос ҳолларда).

Ўсиб чиққан барча экмаларни ичида грамм мусбат (гр+) бўлган штаммлар кўплиги кўриниб турибди.



1-расм. Сурункали йирингли ўрта отитнинг турли клиник шаклларига қараб микроорганизмларнинг кўпайиш натижалари.

1-расмдан кўриниб турибдики, кўпинча клиник аҳамиятга эга микроорганизмлар орасида *S. aureus* (учала гуруҳларда ҳам 59,3%, 45,1%, 49,7%), йирингли шаклларида ўрта отитнинг ҳақиқий қўзғатувчиси бўлиб, *Ps. Aeruginosa* (24,1%, 16,7% ва 18,2%) ва *E. coli* (10,3%, 8,1% ва 10,7%) аниқланганлиги кўриниб

турибди ва улар асосий қўзғатувчидир.

Кейинчалик, биз юқоридаги гуруҳ беморлардан бурун бўшлиғидаги микроорганизм гуруҳларининг ўсишини ўргандик ва қуйидаги натижалар олинди (2-жадвал).

2-жадвал

Гуруҳлар бўйича бурундан олинган микроорганизмларнинг ўсиш даражаси (% ларда)

| Т/р | Микроорганизмлар       | I- гуруҳ (n=97) | II-гуруҳ (n=79) | III-гуруҳ (n=41) |
|-----|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 1   | <i>S. aureus</i>       | 27,6            | 18,0            | 43,0             |
| 2   | <i>Ps. aeruginosa</i>  | 10,5            | 22,0            | 37,0             |
| 3   | <i>S. epidermidis</i>  | 12,5            | 11,6            | 13,5             |
| 4   | <i>E.coli</i>          | 9,2             | 8,1             | 10,7             |
| 5   | <i>St.pneumonia</i>    | 7,8             | 6,0             | 9,3              |
| 6   | <i>St.haemoliticus</i> | 7,7             | 6,1             | 9,2              |
| 7   | <i>St.viridans</i>     | 6,5             | 4,3             | 8,5              |
| 8   | <i>St.sangius</i>      | 5,2             | 7,0             | 10,2             |
| 9   | <i>S.saprofiticus</i>  | 2,9             | 4,1             | 5,0              |
| 10  | <i>Candida</i>         | 3,9             | 2,3             | 4,5              |
| 11  | <i>Str.mitis</i>       | 3,2             | 3,4             | 4,9              |
| 12  | <i>Str. salivarius</i> | 1,9             | 2,0             | 4,1              |

2-жадвалдан кўриниб турибдики, бурундан олинган суртмаларда энг кўп қуйидаги микроорганизмлар *S. aureus* (учта гуруҳларда ҳам 27,6%, 18,0%, 43,0%), *Ps. aeruginosa* (10,5%, 22,0 % ва 37,0 %) ва *E. coli* (9,2%, 8,1% ва 10,7%) аниқланди.

Шундай қилиб, ажратилган *S.aureus* мезотимпанит билан хасталанган беморларда ажратилган ўрта кулокнинг йирингли таркибидан 59,3%, бурун таркибидан эса ярим баравар кам ва 27,6% ни ташкил этди.

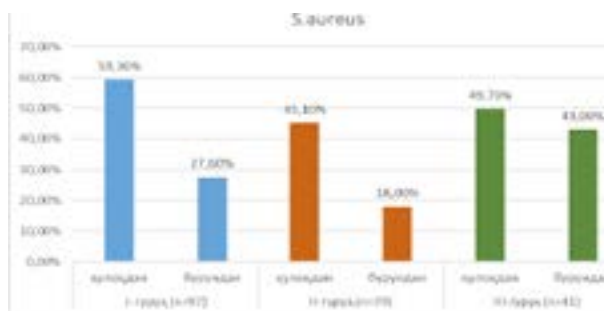
*S. aureus* ажратилган беморларда ўрта кулокнинг йирингли таркибидан (45,1%) ва бурун таркибидан (18,0%) касалликнинг мезоэпитимпанит шаклида чиқарилганда у ҳам бурундан икки баравар кам ажралиб чиқди.

Шу билан бирга, ўрта кулоқ касаллигининг эпителимпанит шакли қайд қилинган беморларда ўрта кулокнинг йирингли таркибидан (49,7%) ва бурун таркибидан (43,0%) *S.aureus* ажратмаларда аниқланиши

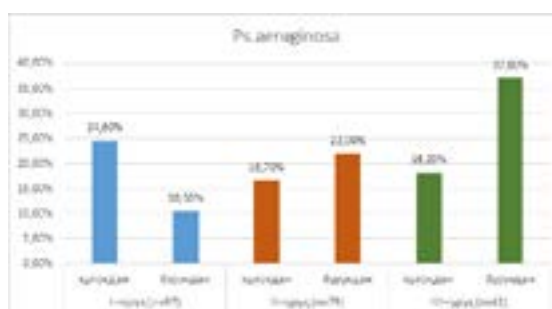
ушбу турдаги патогеннинг бир хил миқдорда чиқарилишини кўрсатди (2-расм).

Йирингли ўрта отитнинг турли клиник шакллари

ридан олинган биологик материалдаги *Ps.aeruginosa* ажратмасини солиштирма таҳлили материаллари 3-расмда келтирилган.



2-расм. Биологик материал турига қараб сурункали йирингли ўрта отитнинг турли хил клиник шаклларида *S.aureus* ажратмаларини қиёсий таҳлилий натижалари.



3-расм. Йирингли ўрта отитнинг турли клиник шаклларида олинган биологик материалдаги *Ps.aeruginosa* ажратмасини солиштирма таҳлили.

Микроорганизмларнинг микробларга қарши до-риларга сезгирлигини баҳолашда халқаро EUCAST услубига асосан натижаларни баҳоладик.

Микроорганизмларнинг микробларга қарши до-риларга сезгирлигини таҳлил қилиш клиник аҳамиятга эга *S.aureus*, *Ps.aeruginosa* ва *E.coli* микроорганизмлар томонидан амалга оширилди.

Антибиотикларга ажратиб олинган микроорга-низмларни текширишда биз ўрта қулоқда сурункали йирингли отитнинг мезотимпанит ва клиник жиҳат-дан қийинроқ кечадиган эптитимпанит турларини

алоҳида-алоҳида текширдик.

3-жадвалда мезотимпанит ташҳиси қўйилган бе-морлардан ажратилган *S.aureus* сезгирлиги натижа-лари келтирилган.

EUCAST ни 2020-01-01 йилдаги қўлланмаси 10-версиясида таъкидланган стафилаккокларнинг цефо-лоспоринлар сезгирлигини баҳолашда цефокситин (FOX), цефиксим, цефтазидим, цефтазидим-авибак-там, цефтибутен ва цефтолозан-тазобактам бу дори воситалари стафилоккокларни даволашда ман қили-ниниши белгилаб берилган.

3-жадвал

Мезотимпанит ташҳиси қўйилган беморлардан ажратилган *S.aureus* штаммларининг сезгирлиги

| Микробларга қарши дори воситалари | №  | S.aureus |     |      |
|-----------------------------------|----|----------|-----|------|
|                                   |    | R %      | I % | S %  |
| FOX                               | 57 | 20,0     | 0,0 | 80,0 |
| CIP                               | 57 | 7,0      | 0,0 | 93,0 |
| LVX                               | 57 | 4,0      | 0,0 | 96,0 |
| NOR                               | 57 | 12,0     | 0,0 | 88,0 |
| MOX                               | 57 | 6,0      | 0,0 | 94,0 |
| ERY                               | 57 | 22,0     | 0,0 | 78,0 |
| CLI                               | 57 | 16,0     | 2,0 | 82,0 |
| LNZ                               | 57 | 1,0      | 0,0 | 99,0 |
| RIF                               | 57 | 1,0      | 0,0 | 99,0 |

*S.aureus* штамmlарини улар фторхинолон син-фига орасидаги микробларга қарши дори воситаларига чидамлилиги 4,0% дан 12,0% гача ташкил қилди. *S.aureus* штамmlари макролидларга чидамлилиги 22%, линезолид ва рифампицинга сезгирлиги 99% ни

ташкил қилди.

Кейинги босқичда, биз эпителимпанитли беморлардан ажратилган *S.aureus* штамmlарининг сезгирлигини таҳлил қилдик (4-жадвал).

4-жадвал

Эпителимпанит ташхиси қўйилган беморлардан ажратилган *S.aureus* штамmlарининг сезгирлиги натижалари

| Микробларга қарши дори воситалари | №  | <i>S.aureus</i> |     |       |
|-----------------------------------|----|-----------------|-----|-------|
|                                   |    | R %             | I % | S %   |
| FOX                               | 20 | 33,0            | 0,0 | 67,0  |
| CIP                               | 20 | 16,0            | 0,0 | 84,0  |
| LVX                               | 20 | 19,0            | 0,0 | 81,0  |
| NOR                               | 20 | 17,0            | 0,0 | 83,0  |
| MOX                               | 20 | 14,2            | 0,0 | 85,8  |
| ERY                               | 20 | 18,0            | 0,0 | 82,0  |
| CLI                               | 20 | 11,0            | 4,0 | 85,0  |
| LNZ                               | 20 | 0,0             | 0,0 | 100,0 |
| RIF                               | 20 | 1,0             | 0,0 | 99,0  |

*S.aureus* MRSA штамmlарининг нисбати 33,0% гача ошган. Шунингдек, биз *S.aureus* фторхинолонлар гуруҳидаги антибиотикларга сезгирлиги ошиши мос равишда 14,2% дан 19,0% гача ҳолатда қайд қилинган. *S.aureus* штамmlари линезолид ва рифампицинларга мос равишда 100,0% ва 99,0% сезгирликни ташкил қилиши микробиологик жиҳатдан баҳоланганлиги, кейинчалик даволаш ишларни самарали тартибда ташкиллаштиришга асос бўлади.

Кейинчалик биз мезотимпанит ва эпителимпанит ташхис қўйилган беморларни ажратмалари таркибидаги *P.aeruginosa* штамmlарини таҳлил қилинди ва

натижалари 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвалда *Ps.aeruginosa* штамmlари юкори сезгирлигини инобатга олган ҳолда, синовдан ўтган тўртта микробларга қарши дори воситаларига сезгирлик кўрсатиш хусусияти берилган (амикацин (AMK-30ХБ)–25,0%, имапенем (IPM-10 ХБ)–48,0%, меропинем (MEM-1ХБ)–50,0%, цефтазидим (CAZ-1ХБ)–64,0%, пиперациллин-тазобактам (TZP-36 ХБ)–65,0%, пиперацилин (PIP-30ХБ)-фторхинолонларга 62,5%, хусусан ципрофлоксацин (CIP-5 ХБ) – 69,0% ва левофлоксацин (LVX -5 ХБ) – 75,0% эканлиги аниқланди.

5-жадвал

Мезотимпанит ташхиси қўйилган беморлар қулоқ ажратмаларидан *P.aeruginosa* штамmlари сезгирлиги

| Микробларга қарши дори воситалари | №  | S%   | I % | R %  |
|-----------------------------------|----|------|-----|------|
| PIP                               | 23 | 37,5 | 0,0 | 62,5 |
| TZP                               | 23 | 35,0 | 0,0 | 65,0 |
| CAZ                               | 23 | 36,0 | 0,0 | 64,0 |
| IPM                               | 23 | 52,0 | 0,0 | 48,0 |
| MEM                               | 23 | 50,0 | 0,0 | 50,0 |
| AMK                               | 23 | 75,0 | 0,0 | 25,0 |
| CIP                               | 23 | 31,0 | 0,0 | 69,0 |
| LVX                               | 23 | 25,0 | 0,0 | 75,0 |

6-жадвал

Эпителимпанит ташхиси қўйилган беморлардан ажратилган *P.aeruginosa* штамmlарининг сезгирлик натижалари

| Микробларга қарши дори воситалари | № | S%   | I % | R %  |
|-----------------------------------|---|------|-----|------|
| PIP                               | 8 | 50,0 | 0,0 | 50,0 |
| TZP                               | 8 | 33,0 | 0,0 | 67,0 |
| CAZ                               | 8 | 31,0 | 0,0 | 69,0 |
| IPM                               | 8 | 41,0 | 0,0 | 59,0 |
| MEM                               | 8 | 27,0 | 2,0 | 71,0 |
| AMK                               | 8 | 54,0 | 0,0 | 46,0 |
| CIP                               | 8 | 22,0 | 0,0 | 78,0 |
| LVX                               | 8 | 23,0 | 0,0 | 77,0 |

Шу билан биргаликда эпителимпанит ташхиси қўйилган беморлар ва *P.aeruginosa* штамм ажратилганлигининг ўзгарганлиги (IPM\_10ХБ) 59,0%,

меропинемга (MEM\_10ХБ) 71,0%, цефтазидимга (CAZ\_10ХБ) 69,0%, амикацинга (AMK-30ХБ) 46,0%, ципрофлоксацинга (CIP-5ХБ) 78,0% ва левофлокса-

цин (LVX-5XB) - 77,0% ни ташкил қилган.

7-жадвал

**Мезотимпанит ташхиси қўйилган беморлардан ажратилган *E.coli* штаммларининг сезгирлик даражаси**

| <i>E.coli</i>                     |    |      |      |      |
|-----------------------------------|----|------|------|------|
| Микробларга қарши дори воситалари | №  | S %  | I %  | R %  |
| AMP                               | 10 | 5    | 0,1  | 94,9 |
| AMC                               | 10 | 5,8  | 3,3  | 90,9 |
| TZP                               | 10 | 33,3 | 10,5 | 56,2 |
| CAZ                               | 10 | 12,2 | 3,4  | 84,4 |
| CTX                               | 10 | 13,6 | 0,9  | 85,4 |
| FEP                               | 10 | 7,4  | 3,2  | 89,4 |
| ETP                               | 10 | 54,3 | 6,1  | 39,6 |
| IPM                               | 10 | 78,4 | 3,8  | 17,8 |
| MEM                               | 10 | 90,2 | 9,1  | 0,7  |
| AMK                               | 10 | 29,3 | 21,6 | 49,1 |
| GEN                               | 10 | 38   | 7,5  | 54,4 |
| CIP                               | 10 | 15,8 | 5,7  | 78,5 |
| LVX                               | 10 | 16,7 | 6,4  | 76,9 |
| MFX                               | 10 | 13,9 | 2,2  | 83,9 |
| NOR                               | 10 | 12,6 | 0    | 87,4 |

8-жадвал

**Эпитимпанит ташхиси қўйилган беморлардан ажратилган *E.coli* штаммларининг сезгирлиги**

| <i>E.coli</i>                     |   |      |      |      |
|-----------------------------------|---|------|------|------|
| Микробларга қарши дори воситалари | № | S %  | I %  | R %  |
| AMP                               | 5 | 5,5  | 1,1  | 93,4 |
| AMC                               | 5 | 6,1  | 3,3  | 90,6 |
| TZP                               | 5 | 40,1 | 14,4 | 45,5 |
| CAZ                               | 5 | 16,6 | 3,9  | 79,6 |
| CTX                               | 5 | 16,6 | 1,1  | 82,3 |
| FEP                               | 5 | 14,4 | 2,4  | 83,2 |
| ETP                               | 5 | 67,2 | 5,1  | 27,7 |
| IPM                               | 5 | 81,4 | 2,3  | 16,4 |
| MEM                               | 5 | 93,1 | 6,3  | 0,6  |
| AMK                               | 5 | 30,9 | 20,4 | 48,6 |
| GEN                               | 5 | 34,8 | 12,2 | 53,0 |
| CIP                               | 5 | 22,7 | 3,9  | 73,5 |
| LVX                               | 5 | 24,9 | 7,2  | 68,0 |
| MFX                               | 5 | 21,0 | 3,0  | 76,0 |
| NOR                               | 5 | 21,6 | 0,0  | 78,4 |

Шундай қилиб, мезотимпанит ва эпитимпанит ташхиси қўйилган беморлардан ажратилган *E.coli* штаммларининг дори воситаларига сезиларлигида ишончли фарқлар аниқланмади.

**ХУЛОСАЛАР:**

1. Назорат остига олинган гуруҳларда бактерияларни ўсиш даражаси *St.piogenes*, *St.pneumonia* ва *St.mitis*ларда ҳар уч гуруҳда ҳам бошқа кўзгатувчиларга нисбатан жуда паст даражада I, II ва III гуруҳларда 2,3 % - 2,7 % - 5,2 %; 2,6 % - 1,3 % - 1,9 %; 2,6 % - 1,3 % - 1,9 % да ва 3,1 % - 0,8 % - 2,7 % да мос ҳолда бўлиб, беморлар учун катта аҳамиятга эга бўлди.

2. Тадқиқот ишлари амалга оширилган ҳамма штаммларда экмалар бир хил бўлмади, жумладан, энг юқори даражада ўсиб чиққан микроорганизмлар *S.aureus* барча учала гуруҳда ҳам 59,3 %, 45,1 % ва

49,7 %ни, *S.epidermidis* мос равишда 16,3 %, 38,2 % ва 32,1 %ни ҳамда *Ps.aeruginosa* 24,1 %, 16,7 % ва 18,2 % нисбатда штаммларида кузатилди. Бошқа ҳар хил турдаги микроорганизмлар турли даражада ўсиб чиқди: *Str.haemoliticus*, *E.coli*, *H.influenzae* (8,1 % - 16,4 % - 2,7 %); *H.influenzae* (6,2 % - 5,8 % - 14,5 %).

3. *S.aureus* ажратилган беморларда ўрта қулоқнинг йирингли таркибидан (45,1%) ва бурун таркибидан (18,0%) касалликнинг мезоэпитимпанит шаклида аниқлангандан кейин бурундан икки баравар кам ажралиб чиқиши, шунингдек, ўрта қулоқ касаллигининг эпитимпанит шакли қайд қилинган беморларда ўрта қулоқнинг йирингли таркибидан (49,7%) ва бурун таркибидан (43,0%) *S.aureus* ажратмаларда аниқланиши ушбу турдаги патогеннинг бир хил миқдорда ажралишини кўрсатди.

4. Эпитимпанит ташхиси қўйилган беморлар ва

*P.aeruginosa* штамм ажратилганлигининг ўзгарганлиги (IPM\_10XB) 59,0%, меропинемга (MEM\_10XB) 71,0%, цефтазидимга (CAZ\_10XB) 69,0%, амикацинга (AMK-30XB) 46,0%, ципрофлоксацинга (CIP-5XB) 78,0% ва левофлоксацин (LVX-5XB) - 77,0% ни ташкил қилган.

#### АДАБИЁТЛАР

1. Байке Е.В., Байке Е.Е. Ретроспективный анализ микрофлоры среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом в Забайкальском крае. // Дальневосточный медицинский журнал, - №. 3. - 2014. - С. 68-71.
2. Байке Е.В. Прогнозирование течения хронического гнойного среднего отита методом анализа комбинаций полиморфизма генов провоспалительных и каршиовоспалительных цитокинов. // Acta Biomedica Scientifica, vol. 2, - №. 1 (113). 2017. - С. 12-15.
3. Бобошко М. Ю., Лопотко А. И. Слуховая труба. СПб.: ГОУ ВПО ПСПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова. СПб.: Диалог, 2014. 384 с.
4. Гуров А.В. Особенности антибактериальной терапии острого гнойного синусита и острого гнойного среднего отита // Медицинский совет, - №. 6. 2018. - С. 78-82.
5. Добрецов К. Г. Роль топических антибиотиков в лечении острого среднего отита у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – №. 5. – С. 134-136.
6. Еремина Н.В., Конаков Н.А. Сравнительная оценка микрофлоры полости носа и среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом, проживающих в условиях севера // Российская оториноларингология, - №. 6. 2012. - С. 66-70.
7. Исматова К.А., Абдуллаев Х.Н., Якубов М.М. Усовершенствование методов профилактики и диагностики тимпаносклероза // Re-healthjournal, - №. 2 (10). 2021. - С. 100-108.
8. Ковалев А.А.. Проблема диагностики и лечения больных хроническим гнойным средним отитом // Российская оториноларингология, - №. 3 (76). 2015. - С. 58-60.
9. Колесникова С.Н., Меркулова Е.П., Ядченко Е.С. Факторы риска формирования экссудата барабанной полости и его клинические особенности у взрослых. Наука и инновации в медицине, 2021. 6(2):25–29.
10. Крюков А.И., Гуров А.В., Юшкина М.А., Изотова Г.Н., Соколов С.С. Особенности антибактериальной терапии гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов // Медицинский совет, - №. 18. 2016. - С. 18-22.
11. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Елчуева З.Г. Оценка эффективности препарата Амписид в терапии наружного бактериального (несинегнойного) и острого среднего отитов Медицинский совет, 2014.-№. 15. -С. 55-59.
12. Кустов М. О. Артюшкин С. А., Начаров П. В., Вержбицкий Г. В., Артюшкина В. К. Микрофлора наружного слухового прохода у больных бактериальным наружным диффузным отитом // Российская оториноларингология. – 2012. – №. 3. – С. 66-70.
13. Мухитдинов У. Б., Амонов Ш. Э., Усманхаджаев А. А. Некоторые аспекты хирургического лечения при хроническом гнойном среднем отите в стадии ремиссии // Знание. – 2016. – №. 1-3. – С. 106-111.
14. Новоселецкий В.А., Хоров О.Г. Современное состояние вопросов этиопатогенеза патологии, приводящей к деструкции цепи слуховых косточек (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии, - №. 1 (43). 2015. - С. 9-15.
15. Омонов Ш. Э., Насретдинова М. Т., Нурмухамедов Ф. А. Оптимизация методов определения ушного шума при различной патологии // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2014. – №. 4. – С. 67-68.
16. Пальчун В. Т., Гуров А. В., Михалева Л. М., Гордиенко М. В. Клинико-морфологические особенности хронизации воспаления в слизистой оболочке среднего уха в современных условиях // Медицинский совет, - №. 16. 2017. - С. 44-47.
17. Полшкова Л.В., Аникин И.А. Этиопатогенетические и патоморфологические предпосылки формирования холестеатомы при хроническом гнойном мезотимпаните (обзор литературы) // Российская оториноларингология, - №. 5. 2011. - С. 170-178.
18. Рязанцев С.В., Дьяков И.М., Коноплёв О.И. Антибактериальная терапия болезни оперированного уха // Медицинский совет, - №. 8. 2018. - С. 34-35.
19. Саидов С.Х. Совершенствование метода диагностики экссудативного среднего отита. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – №. 2-3. – С. 96-98.
20. Свистушкин В. М. и др. Топическая антибактериальная терапия в практике оториноларинголога. // Медицинский совет. – 2019. – №. 8. – С. 10-17.
21. Семак Л.И. Отоскопия и парацентез в диагностике бесперфоративной формы острого воспаления среднего уха. // Медицинские новости, - №. 8 (251). 2015. - С. 53-56.
22. Хон Е. М., Дженжера Г. Е., Овчинников А. Ю. Местная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях наружного и среднего уха // Вестник оториноларингологии. – 2012. – №. 3. – С. 92-94.

УДК: 616-001. 36-02:616-005.4

**МАҲАЛЛИЙ ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ ИНФУЗИОН ПРЕПАРАТНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ВА ГИСТОСТРУКТУРАВИЙ ДАРАЖАДАГИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛ КУЙИШ ШОКИДАН КЕЙИН ТИКЛАНИШ ЖАРАЙЁНЛАРИГА ТАЪСИРИ**

Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я.

ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (РИГИАТМ)

*РЕЗЮМЕ*

Целью исследования было изучение влияния экспериментального ожогового шока на функциональные и морфоструктурные изменения печени и эффективность их восстановления после применения нового кровезаменителя «Реоманнисол». Эксперименты проводились на белых крысах-самцах, у которых модель ожогового шока воспроизводилась по общепринятой методике. Проведен гистоморфологический анализ ткани печени. Применение препарата «Реоманнисол» при ожоговом шоке положительно влияло на ткань печени на уровне морфоструктуры и было более эффективным, чем препарат реосорбиллакт, корректируя нарушения, вызванные экспериментальным ожоговым шоком.

**Ключевые слова:** ожоговый шок, кровезаменитель, Реоманнисол, гистоморфологический анализ, печень, морфоструктура.

Бахтсиз ходисаларнинг ўсиши билан боғлиқ ҳолда, йўл-транспорт ҳодисалари, ишлаб чиқариш бахтсиз ҳодисалари натижасида турли хил жароҳатларнинг тобора ортиб бориши, термал шикастланиш эҳтимоли ва куйиш шокиннинг пайдо бўлиши эҳтимоли ортади. Экстремал шароитларда ва айниқса куйиш шокида шошилиш тиббий ёрдам кўрсатиш замонавий тиббиётнинг долзарб масаласидир. Шок ҳолати туфайли тўқималарни кислород билан таъминлашнинг пасайиши, хужайра энергиясини ишлаб чиқаришнинг митохондрия тизимларининг нормал фаолиятига зарар етказилиши туфайли хужайрали нафас олишнинг бузилиши кузатилади. Куйишни даволаш самарадорлиги кўп жихатдан боғлиқ бўлган асосий компонент инфузион терапия ҳисобланади.

ЎзР ССВ РИГИАТМда қон ўрнини босувчи “Реоманнисол” яратилди. «Реоманнисол» таркибида натрий сукцинат ва маннитол мавжуд. Натрий сукцинат Кребс циклидаги энергия метаболити бўлиб,

*SUMMARY*

The aim of the study was to study the effect of experimental burn shock on functional and morphostructural changes in the liver and the effectiveness of their recovery after the use of a new blood substitute «Reomannisol». The experiments were carried out on white male rats, in which the burn shock model was reproduced according to the generally accepted method. Histomorphological analysis of liver tissue was conducted. The use of the drug «Reomannisol» in burn shock had a positive effect on liver tissue at the morphostructure level and was more effective than the drug reosorbilact, correcting disorders caused by experimental burn shock.

**Keywords:** burn shock, blood substitute, Rheomannisol, histomorphological analysis, liver, morphostructure.

антиоксидант ва антигипоксант хусусиятларга эга. Тиббиётда кенг қўлланиладиган маннитол ҳам антиоксидант хусусиятларга эга [2]. «Реоманнисол», хужайранинг энергия ишлаб чиқаришига ижобий таъсир кўрсатиши ва метаболизмни нормаллаштириши мумкин.

**ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ**

Экспериментал куйиш шокидан кейин «Реоманнисол» препаратининг қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини ва жигарда морфоструктура ўзгаришларини тиклашга таъсирини ўрганиш.

**ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ**

Экспериментал ишда 80 та каламушлар амалга оширилди [5]. Каламушларда куйиш зарбаси модели модификациядаги умумий қабул қилинган усул бўйича такрорланди. Каламушларда 3x2 см ўлчамдаги мис пластинка, 60 секунд таъсир қилиш билан 200 °С га қадар иситилади, орқа соҳага қўлланилади.

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| I-группа<br>(контроль)               | *куйиш шоккига кўпайишдан олдин (нагаж)<br>*n=20   |
| II-группа<br>(нагаж)                 | *альбуминлик инфузиялар билан давомлашдан куйиш шоккидан<br>*n=16  |
| III-группа<br>(нагаж, пекосилла)     | *экспериментал куйиш шокки билан ва “Реосорбилакт” препаратни киритилгачдан сўнг 3 кун давомида 40 мл/кг дозала спорги илтиҳаддан 1 кун кийин<br>*n=18                                     |
| IV-группа<br>(аспарат, реосорбилакт) | *экспериментал куйиш шокки билан ва нагаж билан босувчи “Реосорбисол” киритилгачдан сўнг 3 кун ичрада, ошарги илтиҳаддан 1 кун ўнгит , шокки кийин дараваси 100% га тахлил этиди.<br>*n=20 |

1-расм. Эксперимент схемаси. хайвонларнинг гуруҳлар бўйича тақсимланиши.

Хайвонлар билан барча манипуляциялар этиаминал беҳушлик остида экспериментал хайвонларни даволаш учун ахлокий талабларга мувофиқ амалга оширилди [1].

Биомедикал тадқиқотлар давомида экспериментал хайвонларга инсоний муносабатда бўлишнинг ахлокий талабларига мувофиқ амалга оширилган сўйилгандан сўнг, биоматериаллар олинди [4].

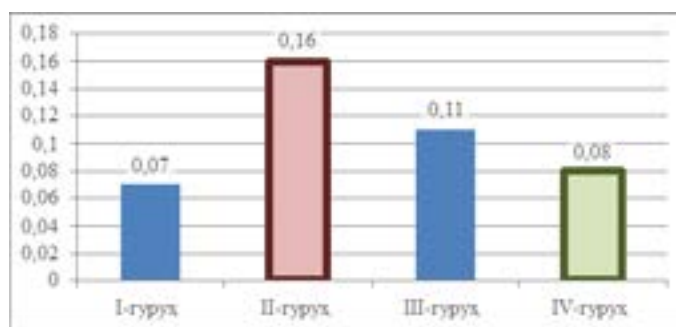
Хайвонлардан биокимёвий таҳлил параметрларини ўрганиш учун қон олинди, унинг давомида қон зардобидаги таркиб аниқланди: аланин аминотрансфераза (АЛТ) ва аспарат аминотрансфераза (АСТ), мочевино ва электролитлар концентрацияси: калий, натрий [1]. Биокимёвий таҳлил натижалари ВА88А биокимёвий анализатори (Mindray, Хитой) ёрдамида текширилди.

Гистоморфологик таҳлил учун жигар тўқимаси

олинган [3]. Жигар тўқималарининг бўлақлари нейтрал формалиннинг 10% эритмасида, 2 кун давомида таъсир қилиш билан, кейинчалик оқадиган сувда ювилган ҳолда ўлчамда ўрнатилди, шундан сўнг улар 70% дан 100% гача ортиб бораётган концентрацияли спиртларда ва хлороформда сувсизланди, кейин тайёрланган тўқималарнинг парафин блокларини қуйиш. Блоклар чана микротомида кесилган. Олинган гистологик бўлимлар гематоксилин-эозин билан бўялган. Тайёр препаратларнинг микроскопияси “Leica” микроскопида x10, x20, x40 ва x100 катта-лаштириш билан линзалар остида ўтказилди [3].

#### НАТИЖАЛАР

Куйиш шокида гипоксия кўзғатувчи омил HIF-1 $\alpha$  қийматининг икки баравардан кўпроқ ўсиши кузатилди ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).



2-расм. Тадқиқот гуруҳларида гипоксияни келтириб чиқарадиган омил (HIF-1 $\alpha$ ) ўзгариши.

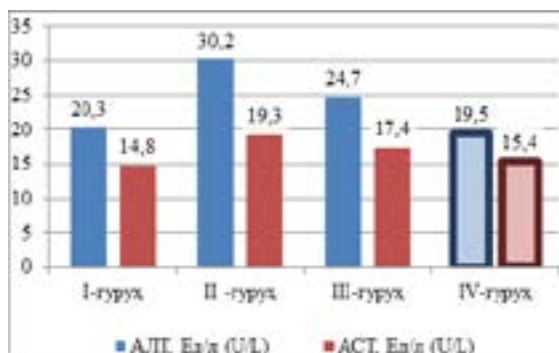
Куйиш шокида индивидуал биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши кузатилди: II-гуруҳда биринчи гуруҳдаги бузилмаган хайвонларнинг қийматларига нисбатан АЛТ ва АСТ қийматлари мос равишда 48,8% ва 30,4% ошган ( $p < 0,05$ ), креатининнинг - 35,1% ва мочевинонинг 64,6% кўпайишини ( $p < 0,05$ ) бу функционал бузилишларни пасайишини кўрсатади. II-гуруҳда электролитлар мувозанатининг бузилиши қайд этилди: қон зардобидаги натрий миқдори 2,7% га камайди, калий эса - 16,2% га ошди.

III-гуруҳда - “Реосорбилакт”ни қуйгандан сўнг, HIF-1 $\alpha$  нинг 31,2% га камайиши кузатилди ( $p < 0,05$ ), АЛТ концентрацияси 18,2%га, АСТ концентрацияси 8,4% га ( $p < 0,05$ ), мочевино концентрацияси - 26,6%

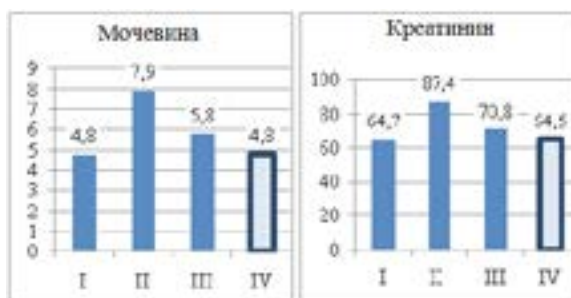
( $p < 0,05$ ) ва креатинин концентрацияси - 19,0% га, II-гуруҳга нисбатан камайган. III-гуруҳда калийни концентрацияси II-гуруҳга нисбатан 11,6% га камайди ( $p < 0,05$ ), қон зардобидаги натрий миқдори статистик жиҳатдан аҳамиятсиз даражада юкори.

IV-гуруҳда гипоксия кўзғатувчи омил концентрацияси II гуруҳга нисбатан 2 марта, III гуруҳга нисбатан эса 27,3%га кам ( $p < 0,05$ ).

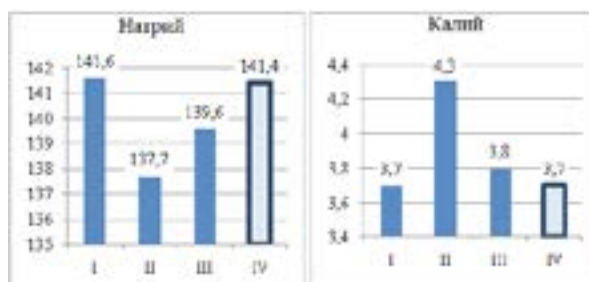
IV гуруҳда реоманнисол инфузиясидан сўнг АЛТ даражаси 35,4% га ва АСТ 20,2% га пасайган ( $p < 0,05$ ). Шу билан бирга, IV гуруҳда, III гуруҳга нисбатан АЛТ концентрацияси 22,3% га, АСТ ва 11,5% га пастроқ бўлган ( $p < 0,05$ ).



3-расм. Тадқиқот гуруҳларида АЛТ ва АСТнинг ўзгариши



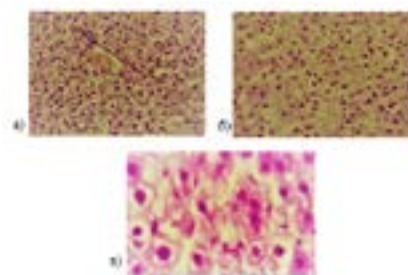
4-расм. Тадқиқот гуруҳларида мочевинанинг ва креатининнинг ўзгариши.



5-расм. Тадқиқот гуруҳларида натрийнинг ва калийнинг ўзгариши.

IV гуруҳда «Реоманнисол» препаратини қўллаганидан кейин мочевина концентрацияси 39,2% га ва креатинин 26,2% га ( $p < 0,05$ ) камайти, бу III гуруҳ билан солиштирганда мос равишда 17,2% ва 8,8% га паст бўлди. IV гуруҳда қоннинг электролитлар таркиби тикланди: натрий ва калий миқдори асл қийма-тига қайтарилди.

II гуруҳда микроскопик текшириш натижалари шуни кўрсатдики, жигарда қуйиш шокини модел-лашдан сўнг, жигарнинг барча морфофункционал соҳаларида диффуз лезённинг ривожланиши қайд этилган. Томирларнинг ёнидан веноз қўплик, улар-нинг деворларининг ингичкаланиши, диапедевтик қон кетишлар қайд этилади. Марказий томирлар ва синусоидларнинг айниқса марказий қисми кенгайди. Центрилобуляр зонанинг гепатоцитлари ёки жигар лобулларининг 3-морфофункционал зонаси макроку-ляр дистрофия, кариопикноз кўринишидаги некроби-оз, ядроларнинг кариолиз ҳолатида бўлади (6 расм).

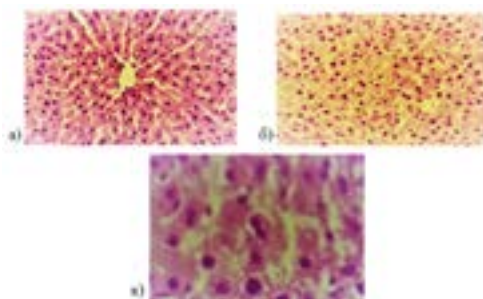


6-расм Қуйиш шоки (даволамасдан): а) марказий вена атрофида, гепатоцитлар вакуоляр дегенерация, некробиоз ва некроз ҳолатида. Ранг: Э. Ув: 10x40; б) Жигар лобулаларининг иккинчи морфофункционал зонаси, бу ерда нур тузилиши бузилади, гепатоцитларнинг вакуоляр дегенерацияси ва некробиози. Ранг: Г-Э.: 10x40; в) Гепатоцитлар қатта томчили вакуоляр дистрофия ва некробиоз ҳолатида бўлади. Ранг: Г-Э.: 10x100.

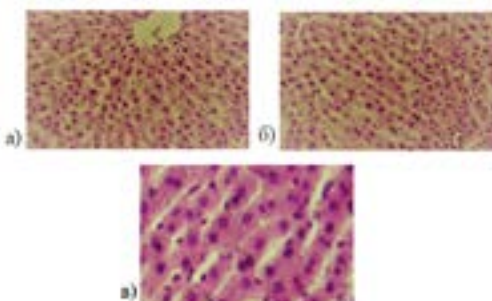


Куйиш шоки оқибатларини реосорбилакт билан тузатиш билан даволашдан кейин жигарни морфологик ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, препарат жигарнинг морфологик тузилишига паренхима

ва строманинг гистоструктуравий элементларини барқарорлаштириш билан таъсири шуни кўрсатадики, ўрганилаётган препарат ўртача детоксификация ва гепатопротектив таъсирга эга (7-расм).



7 расм. Куйиш шокини реосорбилакт билан даволаш: а) Жигар лобуласи марказий қисми гепатоцитларида некробиотик ўзгаришларнинг йўқолиши. Г-Э ранг бериш.: 10×40; б) Лобуланинг иккинчи морфофункционал зонаси, гепатоцитларда вакуоляр ва гиалин-томчи дистрофиянинг сақланиши. Ранг: Г-Э.: 10×40; в) Гепатоцитларнинг вакуолизация ва некробиоз белгиларининг йўқолиши. Ранг: Г-Э.: 10×100.



8 расм. Куйиш шокини реоманнисол билан даволаш. а) Цитоплазманинг вакуолизациясининг йўқолиши, гепатоцитлар ядроларининг гипертрофияси. Ранг: Г-Э. Ошиш: 10×40. б) Иккинчи зонада гепатоцитларнинг нурли жойлашуви, жигар лобуласининг учинчи зонасида гломеруляр жойлашуви. Ранг: Г-Э.: 10×40. в) Гепатоцитларнинг нурланиш тартиби ва патологик ўзгаришларсиз. Ранг: Г-Э.: 10×100.

IV-гурухда куйиш шокини “Реоманнисол” билан даволаш гемодинамиканинг барқарорлашиши, жигарда дистрофик, некробиотик ўзгаришларнинг йўқолиши билан бирга келди. Лобуланинг марказий венаси ўртача кенгайган, синусоидлар одатдаги ёриқсимон бўшлиққа эга, ҳеч қандай айланиш бузилиши сиз. Гепатоцитлар трабекулалар бўйлаб жойлашган бўлиб, уларнинг цитоплазмасида вакуоляр ўзгаришлар бўлмади (8-расм).

#### МУНОЗАРА

Шундай қилиб, реоманнисол билан куйиш шокини даволашдан кейин жигарни морфологик ўрганиш натижалари реосорбилакт билан даволашни солиштирганда препарат жигарнинг морфологик тузилишига яхш таъсирни кўрсатди. Препарат юкори детоксификация ва гепатопротектив таъсирга эга. Жигар лобулларининг барча морфофункционал зоналари гепатоцитлари цитоплазма ва ядро яхши бўялган типик нурланиш тартибига эга; вакуолизация ва некробиоз кўринишидаги куйиш шокига хос патологик ўзгаришлар аниқланмади.

#### ХУЛОСА

«Реоманнисол» препаратини қўллаш жигар морфологиясига ижобий таъсир кўрсатади ва куйиш шо-

кидан келиб чиққан бузилишларни тузатади ва реосорбилактнинг мос ёзувлар препаратига қараганда самаралироқ.

#### АДАБИЁТЛАР

1. Денисов А. В., Чепракова В.А., Анисин А.В., Безруков С.И. Этические аспекты использования животных в современных экспериментальных исследованиях //Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – №. 3. – С. 238-242.
2. Каримов Х.Я., Шевченко Л. И., Стафорова Е. Ю., Кузьмичева Е. Л. Состав кровезаменителя. Патент № IAP 05053 от 17.09.2012. (дата регистрации 17.06.2015). Расмий ахборотнома, 31.07.2015; 7(171): 37-37.
3. Коржевский Д. и др. (ред.). Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии. – С.-Петербург, СпеЛит, 2017. С. 1-160.
4. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II // Российский ме-

дико-биологический Вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27. – №.2. – С. 245-257.  
5. Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное изучение противоожо-

говой активности гидрогеля с антигипоксантом. //Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2016. №1. С. 29-34.

УДК: 616.155.392-036.575-2.

## РОЛЬ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА ГЛИКОПРОТЕИНА P В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

Курязов А.М., Алимов Т. Р., Бобоев К.Т.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗРУз

### ХУЛОСА

**Мақсад.** Гликопротеин P -MDR1(C3435T) полиморф генининг генотипик вариантлари соғлом ва гемобластоз беморлари ўртасида қийсий таққослаб ўрганиши.

**Материал ва услублар.** РИИАТГМ бўлимларида даволанаётган 59 нафар гемобластоз беморларининг периферик қонидан ажратиб олинган ДНК 50 нафар соғлом одам ДНК си хромосомалари цитогенетик текширувлар ўтказилди.

**Натижа.** MDR1(C3435T) C/C генотип полиморфизмининг популяцияда учраши 40,0%, гетерозигот генотипдаги C/T – 46,0% ва функционал ноҳуш гомозигот генотипи T/T – 14% ни ташиқил қилди. Гурӯҳ ости беморларида: сурункали миелолейкоз (n=35) C/C генотипи 25,0%, эритромиада (n=20) 25,0%, сублейкемик миелозда (n=4) 50,0% ни ташиқил қилди.

**Хулоса.** Уйбу полиморф генининг функционал ноҳуш генотипи лейкомиа беморларида назорат гуруҳига нисбатан 2.3 марта ортиқ учраган. Сурункали миелолейкоз ва эритромиа ривожланишига мойиллиги ва тахликаси 2.6 ва 2.1 марта ортиши мумкинлиги аниқланди.

**Калит сўзлар:** гликопротеин P, ген полиморфизми, гемобластозлар, генотип.

Ген множественной лекарственной устойчивости – MDR1 кодирует синтез трансмембранного переносчика ксенобиотиков – Р-гликопротеина, участвующего в переносе широкого ряда лекарственных препаратов и цитостатиков из цитоплазмы в межклеточную жидкость. Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных тканях организма человека. Несмотря на множество

### SUMMARY

**Objective.** To study the frequency of genotypic variants of the P-glycoprotein MDR1(C3435T) gene polymorphism among hemoblastosis patients and conditionally healthy individuals.

**Materials and methods.** The object of the study was DNA isolated from peripheral blood of 59 patients with hemoblastoses in the clinic of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology of the MoH RUz and 50 conditionally healthy control persons.

**Results.** The population frequency of MDR1 (C3435T) C/C polymorphism genotype was 40.0%, heterozygous C/T genotype – 46.0% and functionally unfavorable homozygous T/T genotype - 14%. In the subgroup of patients with CML (n=35) the C/C genotype frequency was 25.0%, with erythraemia (n=20) the C/C genotype frequency was 25.0%, and in the subleukemic myelosis (n=4) the C/C polymorphic gene MDR1 frequency was 50.0%.

**Conclusions.** The functionally unfavorable genotype of this polymorphic gene was associated with an increased risk of leukemia, significantly increasing the probability of its development by 2.3 times, as well as with an increased risk of chronic myeloid leukemia and erythremia, increasing the probability of developing these nosological forms of hemoblastosis by 2.6 and 2.1 times, respectively.

**Keywords:** glycoprotein P, gene polymorphism, hemoblastosis, genotype.

исследований, показывающих значимость ряда полиморфизмов отдельных генов биотрансформации ксенобиотиков в онкогенезе, их роль в развитии гемобластозов изучена далеко не полностью. Остается малоизученным влияние генетических полиморфизмов на генез отдельных нозологических форм лейкозов, а также особенности распределения генотипических вариантов полиморфных генов в различных популяциях. Известно, что слабый полиморфизм C3435T гена MDR1 ассоциирован с более высоким риском

развития онкопатологии [1,2,6] и онкогематологических заболеваний: острых лейкозов [3] и хронических миелолейкозов (ХМЛ)[4]. В некоторых работах показана связь полиморфизма локуса rs1128503 гена MDR1 и увеличения риска развития лимфобластной и миелоидной лейкемии, в результате чего данный полиморфизм рассматривается в качестве геномного маркера риска развития данных заболеваний [7].

**Цель исследования.** Изучить частоту встречаемости генотипических вариантов полиморфизма гена гликопротеина P-MDR1(C3435T) среди больных гемобластозами и условно здоровых лиц.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стала ДНК, выделенная из периферической крови 59 больных гемобластозами, находившихся на обследовании и лечении в клинических отделениях РСНПМЦГ МЗ РУз и 50 условно здоровых лиц контроля.

Хромосомный анализ проводили стандартным (конвенциональным) цитогенетическим исследованием (СЦИ) с применением методики GTG-бэндинга. Идентификацию хромосом проводили в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры ISCN, предложенной для исследования хромосом человека [5].

Амплификацию проводили с использованием

термоциклера ПЦР в реальном времени на Rotor Gene 6000 (65H0-100, Австралия). Концентрацию и чистоту выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США) при длине волны A260/280нм.

В качестве инструмента вычислений использован пакет прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что популяционная частота генотипа C/C полиморфизма MDR1(C3435T) составила 40.0%, гетерозиготного генотипа C/T – 46.0% и функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа T/T – 14% (табл. 1).

В основной группе больных гемобластозами (n=59) частота генотипа C/C составила 28.0% – при достоверной разнице с контролем, где его частота составила 40.0%; ( $\chi^2=8.1$ ; p=0.004; OR=0.6; 95%CI:0.38-0.84). Частота гетерозиготного генотипа C/T достигала 46.0%, что было практически эквивалентно контрольному значению, а частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа T/T составила 26.0%, при этом разница с контролем также имела статистическую значимость (основная группа – 26.0%, контроль –  $\chi^2=11.8$ ; p=0.001; OR=2.3; 95%CI:1.42-3.80).

Таблица 1

**Распределение частот сочетанных генотипов делеционных полиморфизмов генов MDR1(C3435T) в исследованных группах больных гемобластозами и популяционного контроля**

| №   | Группы                | Частота распределения генотипов MDR1(C3435T) |      |     |      |     |      |
|-----|-----------------------|--|------|-----|------|-----|------|
|     |                       | C/C  |      | C/T |      | T/T |      |
|     |                       | n  | %    | n   | %    | n   | %    |
| 1   | Основная группа(n=59) | 17   | 28.0 | 26  | 46.0 | 16  | 26.0 |
| 1.1 | ХМЛ (n=35)            | 9  | 25.0 | 16  | 46.9 | 10  | 28.1 |
| 1.2 | Эритремия (n=20)      | 6  | 25.0 | 9   | 50.0 | 5   | 25.0 |
| 1.3 | Сублейк. миелоз (n=4) | 2  | 50.0 | 2   | 50.0 | 0   | 0    |
| 2   | Контр.группа (n=50)   | 20   | 40.0 | 23  | 46.0 | 7   | 14.0 |

Полученный результат может свидетельствовать о том, что дикий генотип MDR1(C3435T) может обладать протекторным действием в отношении риска развития гемобластоза, тогда как функционально неблагоприятный генотип данного полиморфного гена ассоциирован с повышенным риском лейкоза, достоверно увеличивая вероятность его развития в 2,3 раза (табл.1,2).

В подгруппе больных ХМЛ (n=35) частота генотипа C/C составила 25.0%. В этом случае разница показателя в сравнении с контрольной группой, в которой частота генотипа C/C составляла 40.0%, оказалась достоверной ( $\chi^2=8.4$ ; p=0.003; OR=2.5; 95%CI:0.32-0.81). Частота гетерозиготного генотипа C/T в основной группе достигала 46.0%, что было практически эквивалентно контрольному значению, а частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа T/T составила 28.1%, при этом разница с контролем также имела статистическую значимость (больные ХМЛ – 28.1%, контроль – 14% ( $\chi^2=13.2$ ;

p<0.05; OR=2.6; 95%CI:1.5-4.4).

Полученный результат может свидетельствовать о том, что дикий генотип MDR1(C3435T) может обладать протекторным действием в отношении риска развития ХМЛ, тогда как гомозиготный мутантный генотип данного полиморфного гена ассоциирован с повышенным риском Ph-положительного ХМПН, достоверно увеличивая вероятность развития данной нозологической формы гемобластоза в 2.6 раза (табл. 1-3).

В подгруппе больных эритремией (n=20) частота генотипа C/C составила 25.0% – при достоверной разнице показателя с контрольным значением (контроль – 40.0%;  $\chi^2=4.4$ ; P=0.03; OR=1.5; 95%CI 0.29-0.97). Частота гетерозиготного генотипа C/T (50.0%) не имела достоверной разницы с контролем (контроль – 46.0%;  $\chi^2=0.2$ ; P=0.7; OR=1.1; 95%CI 0.65-1.92), тогда как частота встречаемости мутантного гомозиготного генотипа T/T (25.0%) имела с контрольной группой статистически значимое различие (боль-

ные эритремией – 25.0%, контроль – 14.0%;  $\chi^2=4.9$ ;  $P=0.02$ ;  $OR=2.1$ ;  $95\%CI$  1.08-4.15). Полученный результат может свидетельствовать о том, что дикий генотип *MDR1(C3435T)* может обладать протекторным действием в отношении риска развития эритремии, тогда как мутантный генотип T/T ассоциирован с по-

вышенным риском данной нозологической формы Ph-отрицательного хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ), достоверно увеличивая вероятность развития данной нозологической формы гемобластоза в 2,1 раза (табл.1-4).

Таблица 2

**Различия частоты встречаемости генотипических вариантов полиморфного гена *MDR1(C3435T)* в основной и контрольной группах**

| Генотипы | Количество вариантных генотипов в группе (n) |                | Данные Статистического анализа                            |
|----------|--|----------------|---|
|          | Основная группа, n=59                        | Контроль, n=50 |   |
| C/C      | 17   | 20             | $\chi^2=8.1$ ; $P=0.004$ ; $OR=0.6$ ; $95\%CI:0.38-0.84$  |
| C/T      | 26   | 23             | $\chi^2=0.003$ ; $P=0.9$ ; $OR=1.0$ ; $95\%CI:0.68-1.44$  |
| T/T      | 16   | 7              | $\chi^2=11.8$ ; $P=0.001$ ; $OR=2.3$ ; $95\%CI:1.42-3.80$ |

Таблица 3

**Различия частоты встречаемости генотипических вариантов полиморфного гена *MDR1(C3435T)* в подгруппе больных ХМЛ и контрольной группе**

| Генотипы | Количество Вариантных генотипов в группе |                | Данные статистического анализа                           |
|----------|--|----------------|--|
|          | ХМЛ n=35                                 | Контроль, n=50 |  |
| C/C      | 9  | 20             | $\chi^2=8.4$ ; $P=0.003$ ; $OR=0.5$ ; $95\%CI0.32-0.81$  |
| C/T      | 16                                       | 23             | $\chi^2=0.01$ ; $P=0.9$ ; $OR=1.0$ ; $95\%CI0.64-1.48$   |
| T/T      | 10                                       | 7              | $\chi^2=13.16$ ; $P<0.05$ ; $OR=2.6$ ; $95\%CI1.54-4.45$ |

В подгруппе больных сублейкемическим миелозом (n=4) частота генотипа C/C полиморфного гена *MDR1* составила 50,0%. При этом разница с контролем (40,0%) была недостоверной ( $\chi^2=1.6$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=2.1$ ;  $95\%CI:0.64-6.80$ ). Частота гетерозиготного генотипа C/T также составила 50,0%, не имея достоверной разницы со значениями группы контроля ( $\chi^2=0.8$ ;  $p=0.4$ ;  $OR=0.6$ ;  $95\%CI:0.17-1.96$ ). Функционально неблагоприятный гомозиготный генотип T/T – в силу малочисленности данной подгруппы больных – не был выявлен. Результаты исследования не позволяют оценить связь полиморфного гена *MDR1(C3435T)* с риском развития сублейкемического миелома. Для выявления ассоциации изучаемого полиморфизма с данной формой Ph-отрицательного ХМПН необходимо продолжить исследование с увеличением объема выборки больных данной формой нозологии (табл.1-4).

Таблица 4

**Различия частоты встречаемости генотипических вариантов полиморфного гена *MDR1(C3435T)* в подгруппе больных эритремией и контрольной группе**

| Генотипы | Количество вариантных генотипов в группе (n) |               | Данные статистического анализа                         |
|----------|--|---------------|--|
|          | Эритремия n=20                               | Контроль n=50 |  |
| C/C      | 6  | 20            | $\chi^2=4.4$ ; $P=0.03$ ; $OR=1.5$ ; $95\%CI0.29-0.97$ |
| C/T      | 9  | 23            | $\chi^2=0.2$ ; $P=0.7$ ; $OR=1.1$ ; $95\%CI0.65-1.92$  |
| T/T      | 5  | 7             | $\chi^2=4.9$ ; $P=0.02$ ; $OR=2.1$ ; $95\%CI1.08-4.15$ |

Полученный результат может свидетельствовать о том, что дикий генотип *MDR1(C3435T)* может обладать протекторным действием в отношении риска развития гемобластоза в целом, и таких нозологических форм лейкоза, как ХМЛ и эритремия. Функционально неблагоприятный генотип данного полиморфного гена ассоциирован с повышенным риском лейкоза, достоверно увеличивая вероятность его

развития в 2.3 раза, а также с повышенным риском развития Ph+положительного ХМПЗ – хронического миелоидного лейкоза и Ph-отрицательного ХМПЗ – эритремии, увеличивая вероятность развития данных нозологических форм гемобластозов соответственно в 2.6 и в 2.1 раза.

**Различия частоты встречаемости генотипических вариантов полиморфного гена MDR1(C3435T) в подгруппе больных сублейкемическим миелозом и контрольной группе**

| Генотипы | Количество вариантных генотипов в группе (n) |               | Данные статистического анализа                 |
|----------|--|---------------|--|
|          | Сублейкемический миелоз, n=4                 | Контроль n=50 |  |
| C/C      | 2 (50.0%)                                    | 20            | $\chi^2=1.6; P=0.2; OR=2.1; 95\%CI 0.64- 6.80$ |
| C/T      | 2 (50.0%)                                    | 23            | $\chi^2=0.8; P=0.4; OR=0.6; 95\%CI 0.17-1.96$  |
| T/T      | 0  | 7             | -  |

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, результаты, полученные при исследовании больных гемобластозами и условно здоровых лиц, подтверждают данные мировой литературы о связи полиморфизма *MDR1*(C3435T) с развитием лейкозов и дополняют их полученной нами информацией о существовании ассоциации полиморфизма с онкогенезом хронического миелолейкоза и эритремии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Булгакова О., Кусаинова А. Берсимбаев Р. Полиморфизмы генов TP53 (rs1042522) и MDM2 (rs2279744) в раке легкого: метаанализ. // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2020. –24(7):777-784. DOI 10.18699/VJ20.673. URL: <https://vavilov.elpub.ru/jour/article/view/2821>
2. Горбенко А.С., Ольховский И.А., Михалев М.А. и др. Исследование связи полиморфизма C3435T и экспрессии мРНК гена MDR1 с уровнем накопления даунорубина в лейкоцитах пациентов при хронических миелопролиферативных заболеваниях. //Лабораторная служба. –2018. –;7(3):13-17. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36315104>
3. Ben Hassine I, Gharbi H, Soltani I, Ben Hadj Othman H, Farrah A, Amouri H, Teber M, Ghedira H, Ben Youssef Y, Safra I, Abbas S, Menif S. Molecular study of ABCB1 gene and its correlation with imatinib response in chronic myeloid leukemia.// Cancer ChemotherPharmacol. –2017. –80(4):829-839. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3424-4>. URL:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-017-3424-4>

4. Feng R, Zhang HX, Zhang HG, Zhang CF. Role of ABCB1C1236T, G2677T, and C3435T genetic polymorphisms in the development of acute leukemia in a Chinese population // Genet Mol Res. – 2016. –15(3). <https://doi.org/10.4238/gmr.15038546>
5. McGowan-Jordan J. (ed.). ISCN 2016: an international system for human cytogenomic nomenclature (2016); recommendations of the international standing human committee on human cytogenomic nomenclature including new sequence-based cytogenomic// Karger. –2016. - P. 1-150.
6. Moskalev A.S., Bobyntseva O.V., Polonikov A.V., Bushueva O.Y., Barysheva E.M., Soldatov V.O., Ivanov V.P., Frolova O.G., Samgina T.A., Churnosov M.I., Association C 3435T (RS1045642) polymorphism of the MDR1 gene with the increased risk of colorectal cancer in Russian females from central Russia//Russian Journal of Genetics. – 2019. – Т. 55. № 12. – P. 1514-15193.URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1022795419120093>
7. Salimizand H, Amini S, Abdi M2, Ghaderi B, Azadi NA. Concurrent effects of ABCB1 C3435T, ABCG2 C421A, and XRCC1 Arg194Trp genetic polymorphisms with risk of cancer, clinical output, and response to treatment with imatinibmesylate in patients with chronic myeloid leukemia//. Tumour Biol. – 2016. –37(1):791-798.<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3874-4>, URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-015-3874-4>

УДК: 616.53-002-08-092

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ АКНЕ

Залялиева М.В., Алиев Ш.Р., Алиев А.Ш.  
Ташкентская медицинская академия,  
Республиканский научный центр иммунологии МЗ РУз

### ХУЛОСА

Дерматологияда акне даволаш долзарб муаммолар қаторига киради.

**Тадиқотнинг мақсади:** оғир кечувчи акне билан озриган беморларда тимопентин ва изотретионинни қўллаш билан комплекс терапия динамикасида ИФН, ИЛ-1b, ИЛ-10 цитокин кўрсаткичларини ўрганиш.

**Материаллар ва усуллар:** оғир кечувчи акне билан озриган 34 бемор текширувдан ўтказилди. Цитокинлар беморларнинг қон зардобиди ИФА усули билан аниқланди (Вектор-Бест). Текшириши учун қон намунаси даволашидан олдин ва кейин амалга оширилди.

**Натижалар.** Даволашдан олдин беморларда яллиғланиш цитокинлари ва яллиғланишга қарши ИЛ-10 сезиларли даражада ошганлиги кузатилди. Амалга оширилган даволаш жараёнида иммуномодулятор тимопентин билан изотретиониннинг паст дозалари комбинациясидан фойдаланилганда комплекс терапиянинг энг катта самарадорлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, текширув ўтказилган беморларнинг 88% цитокинларнинг нормаллашиши кузатилди.

**Калим сўзлар:** папуло-пустулёз акне, конглобат акне, цитокинлар, тимопентин, изотретиоин.

Немаловажную роль в патогенезе акне играют цитокины. Являясь растворимыми медиаторами воспаления, активно секретируются иммунными и неиммунными клетками и инициируют, опосредуют и поддерживают воспаление и повреждение тканей [7]. Несколько цитокинов вовлечены в патологический процесс при акне, такие как интерлейкин-1α (ИЛ-1α), ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-17.

ИЛ-1 является наиболее распространенным инициатором активации кератиноцитов. Активированные кератиноциты являются гиперпролиферативными и производят паракринные сигналы для оповещения фибробластов, эндотелиальных клеток, меланоцитов и лимфоцитов, а также аутокринные сигналы для соседних кератиноцитов, таким образом, поддерживая

### SUMMARY

The problem of acne treatment belongs to the number of topical problems in dermatology.

**Objective.** To study the parameters of cytokines IFN, IL-1b, IL-10 in the dynamics of complex therapy with the use of thymopentine and isotretionine in patients with severe acne.

**Material and methods.** 34 patients with severe acne were examined. Cytokines were determined in the blood serum of patients by LISA (Vector-Best). Blood sampling was performed before and after treatment

**Results.** A significant increase in both pro-inflammatory and anti-inflammatory IL-10 was found before treatment. The treatment performed showed the greatest effectiveness of complex therapy using a combination of the immunomodulator thymopentin with low doses of isotretionine. At the same time, normalization of the examined cytokines was observed in 88% of patients.

**Keywords:** papulo-pustular acne, conglobate acne, cytokines, timopentin, isotretinoin.

активированное состояние [2]. Роль ИЛ-1 в иницировании акне очень важна. ИЛ1α представляет собой провоспалительный цитокин семейства интерлейкинов 1, кодируемый геном IL1A. ИЛ-1α продуцируется в основном активированными макрофагами, а также нейтрофилами и кератиноцитами.

Kistowska и соавт. (2014) показали роль провоспалительного цитокина ИЛ-1β в патогенезе акне. В частности, указав, что мРНК ИЛ-1β и активная процессированная форма ИЛ-1β присутствуют в большом количестве в воспалительных поражениях акне. Более того, они идентифицировали *P.acnes* как триггер активации моноцитарно-макрофагальной NLRP3-инфламмосомы, процессинга и секреции ИЛ-1β. Тем самым показав, что комменсальные *P.acnes*,

активируя инфламмосомы, могут запускать врожденный иммунный ответ в коже, таким образом, делая NLRP3-инфламмосомы и IL-1 $\beta$  возможными терапевтическими мишенями при акне [4].

Анализ биоптатов кожи очагов акне (Agak et al., 2014) с использованием методов иммуногистохимического окрашивания продемонстрировал повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-8, IL-17A, интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-21 и противовоспалительного цитокина IL-10. Помимо цитокинов IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , *P.acnes* индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и гранулоцитарно-макрофагально колонии стимулирующего фактора (GM-CSF) моноцитами, кератиноцитами или себоцитами человека [1].

Один из используемых препаратов при проведении системной терапии при акне является производным 13-цис-ретиноевой кислоты изотретиноин. Изотретиноин влияет на ход клеточного цикла, клеточную дифференцировку, апоптоз, снижению количества *P.acnes*, что приводит к снижению выработки кожного сала и изменению состава липидов на поверхности кожи [5].

Изотретиноин вызывает уменьшение поверхностных и протоковых *P.acnes* в результате изменения микроокружения из-за снижения выработки кожного сала и уменьшения размеров сальных желез [6]. Изотретиноин и другие ретиноиды подавляют экспрессию TLR2 на моноцитах. Кроме того, ретиноиды индуцируют дифференцировку Treg и подавляют дифференцировку Th17 и миграцию нейтрофилов, однако не известно, модулируются ли эти механизмы изотретиноином при акне [3]. Однако при исследовании лечения изотретиноином, действие данного препарата не влияло на адаптивные иммунные реакции в новообразованных очагах акне. Что подтверждают мнение о том, что целесообразно использование более эффективных методов лечения, влияющих на адаптивный иммунитет, т.е. биологические препараты, в сочетании с изотретиноином, в частности, при тяжелых формах акне. Следовательно, появилась необходимость изучения влияния на течение тяжелых форм акне патогенетической терапии препаратом изотретиноин в комбинации с иммуномодулирующим препаратом тимопентин.

В современной литературе терапия акне рассматриваются согласно Европейскому руководству по лечению акне. Лечение основано на доказательной базе по силе воздействия препаратов, также рассматриваются открытые рекомендации и нежелательное использование препаратов.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать показатели цитокинов ИФН $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 в динамике комплексной терапии с применением тимопентина и изотретиноина у больных с тяжелым течением акне.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов

был изучен у 18 пациентов с папуло-пустулезными и 16 с конглобатными формами акне.

Все пациенты были разделены на 3 группы, которым назначался иммуномодулятор тимопентин и низкие дозы изотретиноина и их комбинация.

Первая группа ( $n=11$ ) включала терапию препаратом тимопентин 1 мг. Препарат назначался внутримышечно, предварительно разведённым стерильной водой для инъекций 1 мл на курс лечения 1 раз в сутки в течении 10 дней;

Вторая группа ( $n=11$ ) включала терапию низкими дозами изотретиноина (акнотин) 10 мг/сутки.

Дозировка: назначение в низких дозах по 10 мг в сутки независимо от массы тела в течении 6 месяцев начиная с 11 дня после базисной терапии. При назначении низких доз ретиноидов достижение кумулятивной дозы не требуется.

Третья группа ( $n=12$ ) включала комбинированную терапию препаратами тимопентин и низкими дозами изотретиноина.

Забор крови проводили до и после лечения.

Уровень ИФН $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 измерялся методом ИФА согласно инструкции производителя (Вектор-Бест, РФ). Исследование проводили на базе «Института иммунологии и геномики человека АН РУз». Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц без патологии на момент наблюдения.

Статистический анализ проводили на персональном компьютере Intel Pentium-Cor I V, в пакете статистического анализа «IBM SPSS Statistics 23».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

Известно, что действие цитокинов связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма, как на локальных, так и на системных уровнях защиты.

Наши исследования показали, что при акне наблюдается выраженный дисбаланс в цитокиновой сети. Исходя из этого, при терапии акне мы изучали показатели цитокинов на фоне традиционной терапии с включением препаратов направленного иммунокорректирующего действия. В первой группе наряду с традиционной терапией применялся тимопентин, во второй группе наряду с традиционной терапией изотретиноин и наконец, в третьей группе мы применяли комплексную терапию с включением обоих препаратов.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением акне до терапии приведен в таблице 1.

Исследование провоспалительного цитокина ИФН $\gamma$  показало, что у больных с акне выявилось его повышение в 6,3 раза относительно контрольных данных ( $29,15 \pm 3,26$  против  $4,58 \pm 0,36$ ), соответственно ( $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ показателей пациентов с ППА и КА не выявил достоверных отличий между ними, однако у всех пациентов с КА в среднем уровень ИФН $\gamma$  выявлялся выше относительно данно-

го показателя у пациентов с ППА почти в 1,5 раза.

Таблица 1

**Показатели про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым течением акне**

| Формы акне       | ИФН $\gamma$       | ИЛ-1 $\beta$      | ИЛ-10                |
|------------------|--------------------|-------------------|----------------------|
| ППА n=18         | 22,94 $\pm$ 3,13 * | 3,94 $\pm$ 0,1 *  | 8,72 $\pm$ 0,38 * ^  |
| КА n=16          | 36,13 $\pm$ 5,56 * | 4,38 $\pm$ 0,20 * | 10,56 $\pm$ 0,59 * ^ |
| Общее число n=34 | 29,15 $\pm$ 3,26 * | 4,15 $\pm$ 0,11 * | 9,59 $\pm$ 1,37 *    |
| Контроль n=12    | 4,58 $\pm$ 0,36    | 1,5 $\pm$ 0,15    | 3,67 $\pm$ 0,19      |

Примечание: Отличие достоверно – и – критерий Манна-Уитни при сравнении показателей: ^ППА к КА (p<0,05); ППА, КА и общее число к контролю (p<0,01\*);

Необходимо отметить широкий размах индивидуальных значений ИФН $\gamma$ , что, по-видимому, связано с выраженностью воспалительного процесса. Средние концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  выявлялись также достоверно выше контрольных значений в 2,8 раз (4,15 $\pm$ 0,11 пг/мл, в контроле 1,5 $\pm$ 0,15 при p<0,01). При ППА ИЛ-1 $\beta$  выявлялся ниже, чем при КА, однако это различие не достоверно. Необходимо отметить, что для ИЛ-1 $\beta$  колебания индивидуальных показателей были менее выражены, чем для ИФН $\gamma$ . Рост провоспалительных цитокинов ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  отражает степень воспаления, стимулирует секрецию белков острой фазы.

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 оказывает сильный эффект на регуляцию образования провоспалительных цитокинов. У больных акне средний уровень ИЛ-10 достоверно превышал контрольные значения (p<0,01), причем низкие его значения выявлялись у всех пациентов с КА. Сравнительный анализ уровня ИЛ-10 у пациентов с ППА и КА выявил между ними достоверные различий (p<0,05). Мы также наблюдали широкий размах индивидуальных значений при двух формах тяжелого течения акне.

Динамика показателей цитокинов у больных с тяжелым течением акне представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Динамика показателей цитокинов у больных с тяжелым течением акне**

| Терапия         | ИФН $\gamma$ пг/мл    | ИЛ-1 $\beta$ пг/мл   | ИЛ-10 пг/мл          | ИФН $\gamma$ / ИЛ-10 |      |
|-----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|
| <b>1 группа</b> |                       |                      |                      |                      |      |
| До n=11         | 27,27 $\pm$ 6,11      | 4,09 $\pm$ 0,16      | 9,64 $\pm$ 0,68      | 2,83                 | 1,02 |
| После n=11      | 20,18 $\pm$ 4,12 * ** | 3,18 $\pm$ 0,18 * ** | 7,27 $\pm$ 0,30 * ** | 2,77                 |      |
| <b>2 группа</b> |                       |                      |                      |                      |      |
| До n=11         | 29,73 $\pm$ 5,28      | 4,27 $\pm$ 0,24      | 9,27 $\pm$ 0,71      | 3,21                 | 1,26 |
| После n=11      | 22,36 $\pm$ 2,91 *    | 3,72 $\pm$ 0,19 * ** | 8,82 $\pm$ 0,69 *    | 2,54                 |      |
| <b>3 группа</b> |                       |                      |                      |                      |      |
| До n=12         | 30,33 $\pm$ 5,95      | 4,08 $\pm$ 0,19      | 9,83 $\pm$ 0,60      | 3,08                 | 1,82 |
| После n=12      | 10,42 $\pm$ 0,87 * ** | 1,92 $\pm$ 0,26 **   | 6,17 $\pm$ 0,24 * ** | 1,69                 |      |
| Контроль n=12   | 4,58 $\pm$ 1,24       | 1,5 $\pm$ 0,52       | 3,67 $\pm$ 0,52      | 1,25                 |      |

Примечание: Отличие достоверно – и – критерий Манна-Уитни (p<0,01) по сравнению с показателем после терапии: \* в контрольной группе; Отличие достоверно – критерий Уилкоксона (p<0,05) по сравнению с показателем: \*\* – до терапии.

При традиционной терапии с включением тимопентина мы наблюдали достоверное снижение ИФН $\gamma$  до 20,18 $\pm$ 4,12 пг/мл (p<0,01 относительно контроля) и в 1,5 раза относительно исходных данных (p<0,05). ИЛ-1 $\beta$  снижался достоверно относительно исходных данных (p<0,05), но все еще оставался в 2,1 раза выше контроля (p<0,01). Концентрация ИЛ-10 выявлялась выше контроля (p<0,01) и ниже исходных данных (p<0,05).

Таким образом, тимопентин включенный в традиционную терапию достоверно снижает уровень противовоспалительных цитокинов ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  относительно исходных данных, а также и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, однако их уровень выявлялся достоверно выше контрольных значений.

Во второй группе пациентов традиционная те-

рапия с включением изотретиноина вызвала незначительное снижение уровня ИФН $\gamma$  до 22,36 $\pm$ 2,91 пг/мл (p>0,05 относительно исходных данных) и данные были выше к контрольным значениям в 4,9 раз (p<0,01). Более выраженное снижение выявлено для ИЛ-1 $\beta$  - 3,72 $\pm$ 0,19 пг/мл (p<0,05 относительно исходных данных). Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 на фоне приема Изотретиноина также снижался до 8,82 $\pm$ 0,69, но не достоверно (p>0,05 относительно исходных данных).

Таким образом, включение Изотретиноина в комплексную терапию пациентов с тяжелым течением акне способствует снижению как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, но достоверно значимо только для ИЛ-1 $\beta$ .

Одновременное включение обоих препаратов



тимопентина и Изотретиноина в традиционную терапию выявило значимое снижение противовоспалительных цитокинов. ИФН $\gamma$  снижался в 2,9 раза относительно исходных значений ( $p < 0,05$ ), а ИЛ-1 $\beta$  в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) и почти достигал нормальных значений. ИЛ-10 также снижался в 1,6 раза относительно исходных значений ( $p < 0,05$ ), однако находился достоверно выше контрольных значений.

Соотношение ИФН $\gamma$  к ИЛ-10 в контроле составляло 1,2, у пациентов до лечения в среднем в 2,5 раза выше. При включении тимопентина в терапию акне соотношение ИФН $\gamma$ /ИЛ-10 снижалось относительно исходных значений в 1,02 раза. При включении Изотретиноина в терапию акне в 1,26 раза, а комплексная терапия в 1,82 раза. Комплексная терапия оказывает значительный клинико-иммунологический эффект, причем его действие выражено на снижение уровня провоспалительных цитокинов ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$ . Мы не наблюдали достоверного снижения ИЛ-10 после включения Изотретиноина, только комплексная терапия вызвала его снижение.

ИЛ-10, продуцируемый Th-2, является антагонистом провоспалительных цитокинов ИФН $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$ . В нашем исследовании ИЛ-10 даже после лечения в среднем выявлялся выше у 12% обследованных пациентов. В анамнезе именно у этих пациентов наблюдались рецидивы заболевания.

#### ВЫВОДЫ:

1. В иммунопатогенезе акне принимают участие цитокины с про- и противовоспалительным действием, что способствует дисрегуляции иммунных процессов, приводит к формированию системной активации и в конечном счете к развитию хронизации воспалительного процесса.

2. Отмечается высокая клинико-иммунологическая эффективность при включении в комплексную терапию препаратов тимопентин и изотретиноин, сопровождающаяся снижением ИФН $\gamma$  в 2,9 раз, ИЛ-1 $\beta$

в 2,1 раза и ИЛ-10 в 1,6 раз.

3. Анализ уровня ИЛ-10 у больных после лечения может быть прогностическим признаком рецидива заболевания

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Agak G.W. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. / G.W. Agak, M. Qin, J. Nobe, M.H. Kim, S.R. Krutzik, G.R. Tristan, D. Elashoff, H.J. Garban, J. Kim // J Invest Dermatol. 2014. Vol. 134(2). P: 366-373.
2. Freedberg I.M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. / I.M. Freedberg, M. Tomic-Canic, M. Komine, M. Blumenberg // J Invest Dermatol. 2001. Vol. 116(5). P: 633-640.
3. Kelhala H.L. The effect of systemic treatment on immune responses and skin microbiota in acne / Kelhala H.L. // University of Oulu Graduate School. University of Oulu, Faculty of Medicine Acta Univ. Oul. 2016. P: 98.
4. Kistowska M. IL-1beta Drives Inflammatory Responses to Propionibacterium acnes In Vitro and In Vivo. / M. Kistowska, S. Gehrke, D. Jankovic, R. Kerl, A. Fettelschoss, L. Feldmeyer, G. Fenini, A. Kolios, A. Navarini, R. Ganceviciene, J. Schaubert, E. Contassot, L.E. French // J Invest Dermatol. 2014. Vol.134(3). P: 677-685.
5. Marson J.W. Isotretinoin update / J.W. Marson, H.E. Baldwin // Dermatol Rew. 2021. doi.org/10.1002/der2.100
6. Melnik B.C. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. / Bodo C. Melnik // Clin Dermatol. 2018. Vol. 36(1). P:29-40.
7. Schwarz T (2012) Immunology. In: Bologna JL, Jorizzo JL & Schaffer JF (eds) Dermatology, Elsevier Limited: 63-79.

## ЗНАЧЕНИЕ КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Мавлянова Ш.З., Алимухамедова Ю.А., Мирзакулова Ш.Н.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

### ХУЛОСА

Атопик дерматитнинг клиник кечишида микробларга қарши пептидларни баҳолаш беморларда терининг инфекцияси ва аллергик яллигланишини эрта аниқлаш ўз ўрнин билдиради.

**Тадқиқотнинг мақсади** атопик дерматитли беморларда қон зардобида антимикробли пептидлар (АМП) -LL-37 (кателицидин) даражасини касалликнинг оғирлик даражасини ва замбуруғли сенсбилизация холатини эътиборга олган ҳолда баҳолаш.

**Материаллар ва тадқиқот усуллари.** 19 ёшдан 60 ёшгачабўлган 46 нафар беморларда клиник (SCORAD индексининг дастурий диагностикаси), иммунологик ва статистик тадқиқот ишлари олиб борилди.

**Тадқиқот натижалари.** Иммунологик тадқиқот натижалари АД беморлар қон зардобида АМП LL-37 миқдори соғлом гуруҳларга нисбатан 4,7 мартабага ошганлигини аниқлади ва бу эса ўртача  $8,6 \pm 0,8$  нг/мл ( $P < 0,05$ )ни таъкил этди. АМП LL-37 даражасининг корреляция таҳлили кўрсатишича жами IgE –  $r = +0,79$ ; sIgA –  $r = +0,8$ ; IgM C. albicans ва IgG C. albicans –  $r = +0,5$  ( $P < 0,05$ ) билан ишонarli статистик ижобий равишда қайд этилди. Атопик дерматитнинг оғирлик даражаси бўйича АМП LL-37 концентрацияси I-чи – енгил даражада - 5,2 мартабага ошган ( $9,4 + 0,3$  нг/мл), ўртача II- даражада - 4,3 марта ( $7,8 \pm 1,05$  нг/мл) ва оғир III- даражада эса – мос равишда 7,5 мартабага ( $13,5 \pm 0,6$  нг/мл) кўтарилганлиги аниқланди.

**Хулоса.** Олинган натижалар шунини таъкидлайдики, антимикробли пептидларнинг кателицидин LL-37 синфи инсон организмга микробларнинг антигенли структураси полисахаридларини кириб келиши билан ифодаланувчи яллигланиш жараёнининг эрта босқичини билдирадиган юқори сезувчан “соатли” моноклонал пептидлари сифатида қайд этилди. Олинган маълумотлар АД беморларни даволашда тизимли ва маҳаллий микробларга қарши воситаларни тайинлаш нуқтаи назаридан муҳим мезони бўлиши мумкин.

**Калит сўзлар:** атопик дерматит, антимикроб пептидлар, микоген сенсбилизация, LL-37, патогенез, оғирлик даражаси.

Изучение иммунологических механизмов развития атопического дерматита до сих пор является приоритетным направлением дерматологической науки. В этом плане важное значение придается врожден-

### SUMMARY

Evaluation of antimicrobial peptides in the clinical course of atopic dermatitis is one of the main objectives of the study for the purpose of early infection and allergic inflammation of the skin in patients.

**The aim of the study** was to assess the level of circulating antimicrobial peptides (AMP) - LL-37 (cathelicidin) in the blood serum of patients with atopic dermatitis, taking into account fungal sensitization.

**Material and research methods.** 46 patients aged 12 to 60 years were examined. Among them, females were 27 years old and males - 19 years old. All patients underwent clinical (software diagnostics of the SCORAD index), immunological and statistical studies.

**Research results.** In patients with atopic dermatitis, an increase in the concentration of antimicrobial peptides in the blood serum was 4.7 times higher than in the control healthy group and averaged  $8.6 + 0.8$  pg/ml ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis of the level of AMP LL-37 revealed positive with total IgE -  $r = +0.79$ , sIgA –  $r = +0,8$ , IgM to C. albicans and IgG to C. albicans -  $r = +0.5$  ( $P < 0.05$ ), respectively. Taking into account the severity of atopic dermatitis, the concentration of AMP LL-37 was also at high levels, exceeding the indicators of control healthy individuals by 5.2 times - with I - severity ( $9.4 + 0.3$  pg / ml), with moderate II degree - 4.3 times ( $7.8 + 1.05$  pg / ml) and in severe III - degree - 7.5 times ( $13.5 + 0.6$  pg / ml), respectively.

**Conclusion.** The analysis of the results obtained indicates that the determination of antimicrobial peptides of the LL-37 cathelicidin class are highly sensitive “clock” monoclonal peptides that determine the initial stage of the development of the inflammatory process, due to the penetration of antigenic structures of polysaccharides of microbial origin. The data obtained are important criteria in terms of prescribing antimicrobial agents, both systemic and external.

**Keywords:** atopic dermatitis, antimicrobial peptides, LL-37, pathogenesis, mycogenic sensitization, severity.

ному иммунитету, обусловленному наследственной системой защиты адаптивного иммунитета от патогенного воздействия условно-патогенных микроорганизмов, а также их продукции ( ферментов,

полисахариды клеточной стенки бактерий, РНК вирусов, микромицетов и др.) [2,3,4,12,14]. Одним из ведущих функции АМП является гибель бактерий, грибов, вирусов и протозойных микроорганизмов, которая осуществляется при первом проникновении антигена.

Исследованиями Будихина А.С. (2008) установлено бактериостатическое свойство АМП неконтролируемому росту *St. aureus*. При этом уменьшение или отсутствие продукции, а также изменение активности антимикробных пептидов ведет к повышению чувствительности макроорганизма к микроорганизмам и к развитию заболевания. [1]

Имеются данные по двум семействам антимикробных пептидов человека –  $\beta$ -дифензины и кателицидины, которые классифицируются как катионные белки, обладающие положительными зарядными свойствами, что способствует нарушению целостности отрицательно заряженной мембраны микробов, грибов и вирусов и фатально влияют на внутриклеточные функции патогенного организма. [11, 14]

$\beta$ -Дифензины – представители антимикробных пептидов, состоящие из 29-45 остатков аминокислот,  $\beta$ -дифензины 1-го типа (HBD1) постоянно вырабатываются в эпидермисе человека и его потовом секрете [1,4,7,8,15]. Синтез  $\beta$ -дифензинов 2-го и 3-го типов (HBD2 и HBD3) активируется бактериальной инфекцией, касающейся грамотрицательной (Гр–) флоры, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* и *E.coli*. Однако, по отношению к грамположительной (Гр+) флоре, особенно к *S.aureus*, активность  $\beta$ -дифензинов слабая [10,14].

Кателицидины – представители антимикробных пептидов, характеризуются малой выработкой в здоровой коже кератиноцитами. Выработка их стимулируется при воспалительных процессах кожи, а также при инфицированности Гр+ и Гр– условно-патогенными микроорганизмами, микромицетами и вирусами. [12]. Кателицидины состоят из 12–80 остатков аминокислот и крайне разнородны. Преобладают пептиды из 23–37 остатков, среди которых наиболее изучен LL-37, состоящий из 37 аминокислотных остатков. Антимикробная активность его производных – пептидов меньших размеров RK-31 и KS-30 – в отношении *S.aureus*, *E.coli*, *Candida* и вакцинального штамма вируса натуральной оспы превосходит антимикробную активность LL-37 в несколько раз [8,16,17]

Согласно Тренева М.С., Пампура А.Н. (2011), определение функциональной активности антимикробных пептидов при atopическом дерматите обозначает определение ключевых, так называемых «часовых на посту» для воздействия на процессы микробного и аллергического воспаления. [5] Несмотря на изученность состояния антимикробного пептида LL-37 у больных с аллергическими заболеваниями кожи, полученные результаты имеют разнонаправленный характер, что требует более глубокого под-

хода.

**Целью исследования** явилась оценка уровня циркулирующих антимикробных пептидов (АМП) – LL-37 (кателицидин) в сыворотке крови у больных atopическим дерматитом с учетом степени тяжести и грибковой сенсибилизации.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 46 больных в возрасте от 19 до 60 лет. Среди них возраст лиц женского пола составил 33 года и мужского – 25 лет. По возрастному аспекту больные молодого возраста от 19 до 40 лет составили 22 и старше 60 лет – 24 человека. У всех больных проводили клинические (определение индекса SCORAD), иммунологические и микробиологические, статистические исследования. Клинические исследования индекса SCORAD определяли с помощью программной диагностики (Scoring of Atopic Dermatitis, 1993), который рассчитывается по формуле:

$SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$ , где А – распространенность высыпаний, В – интенсивность воспаления патологического процесса (эритема, отек, корки, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи), С – выраженность субъективных симптомов (зуд и нарушение сна). А также клинического течения с учетом давности заболевания, наследственного фактора и сезонности заболевания (DGU 17814).

Уровень АМП определяли в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем (Human LL-37, ELISA Kit. ABBEXA. USA) методом ИФА. Уровень общего IgE, IgM и IgG к грибам рода *Candida* в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих ИФА тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск). Статистические исследования методом вариационного анализа с применением t-критерия Стьюдента (Excel-2010).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты программной диагностики степени тяжести АД у обследованных больных выявили легкую степень тяжести – у 7 больных (15,2%, среднюю – у 21 (45,6%) и тяжелую степень – у 18, что составило 39,1% случаев. С учетом возраста больные были разделены на следующие группы (таблица 1).

Как следует из таблицы 1, по степени тяжести у больных молодого возраста легкую ступень тяжести составили – 22,7% (5 из 22), среднюю- 45,5% (10) и тяжелую степень – 31,8% (7), тогда у больных старше 41-60 лет чаще диагностировали среднюю и тяжелую степень тяжести – 45,8% (11) соответственно.

Результаты ИФА исследования АМП LL-37 в сыворотке крови показали повышение концентрации у больных АД в 4,7 раз по сравнению с показателями контрольной здоровой группы что в среднем составило  $8,6 \pm 0,8$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). С учетом возраста больных концентрация LL-37 также повышалась в 5,5 и 5,01 раз соответственно и имела статистически достоверный характер ( $P < 0,05$ ).

Характеристика степени тяжести атопического дерматита у обследованных больных с АД ( абс)

| Больные АД возраст | Легкая степень | средняя | Тяжелая |
|--------------------|----------------|---------|---------|
| 19-40 лет N=22     | 5              | 10      | 7       |
| 41-60 лет N=24     | 2              | 11      | 11      |
| всего              | 7              | 21      | 18      |
| %                  | 15,2           | 45,6    | 39,1    |

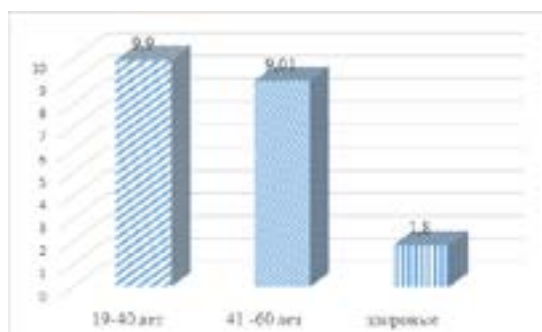


Рис. 1. Показатель АМП LL-37 с учетом возраста больных АД (абс, пг/мл).

Анализ полученных результатов показывает, что концентрация АМП LL-37 с увеличением возраста больных повышалась в 1,4 раза, что, на наш взгляд, имело связь с иммунологической реактивностью организма на воздействие патогенных свойств условно-патогенных микроорганизмов. (таблица 2).

Результаты ИФА исследования сыворотки крови у больных АД показали, что среди 46 больных повышение концентрации Ig M к *Candida albicans* отмечали у 65,2% (у 30 из 46), что характеризовало острую стадию микогенной сенсибилизации. Тогда как у 25 больных отмечали повышение уровня IgG к *C.albicans*, что составило 54,3% случаев, обуславливающее хроническое течение микогенной сенсибилизации. Причем у 6 (13,04%) больных отмечали

одновременное повышение концентрации Ig M и IgG к *C.albicans*, характеризующие обострение микогенной сенсибилизации.

Секреторный IgA повышался в 2,2 раза у 44 (95,6%) из 46 больных по сравнению контрольных здоровых лиц и в среднем составил  $10,7 \pm 0,2$  пг/мл ( в норме  $4,8 \pm 0,06$  пг/мл), что характеризовало о дисбалансе местного иммунитета, обуславливающее развитие воспалительного процесса слизистых оболочек организма у больных АД.

Гиперпродукция общего IgE отмечали у 31 больных, что составило 67,4% случаев, что в среднем составило  $160,4 \pm 18,3$  МЕ/мл и превышало 2,5 раз по сравнению контрольных здоровых лиц. (таблица 2)

Таблица 2

Характеристика показателей общего IgE, sIgA, Ig M и G к грибам рода *C.albicans* и LL - 37 у больных атопическим дерматитом

| Группа больных          | Ig E, (МЕ/мл)      | sIgA (пг/мл)     | Ig M к <i>Candida albicans</i> , (пг/мл) | IgG к <i>Candida albicans</i> , (пг/мл) | LL-37, (пг/мл)  |
|-------------------------|--------------------|------------------|--|---|-----------------|
| Контрольная группа N=35 | $63,2 \pm 1,4$     | $4,8 \pm 0,06$   | $0,1 \pm 0,004$                          | $0,15 \pm 0,007$                        | $1,8 \pm 0,04$  |
| Больные АД N=46         | $160,4 \pm 18,3^*$ | $10,7 \pm 0,2^*$ | $0,6 \pm 0,06^*$                         | $0,3 \pm 0,06^*$                        | $8,6 \pm 0,8^*$ |

Примечание: \* показатель достоверности по отношению к контрольной группе ( $P < 0,05$ )

Как следует из таблицы 2, у больных АД в сыворотке крови отмечается увеличение уровней Ig M к *Candida albicans* - в 6 раз ( $0,6 \pm 0,06$  пг/мл) и IgG к *Candida albicans* - в 2 раза ( $0,3 \pm 0,06$  пг/мл) по сравнению с контрольной здоровой группой и имели статистически достоверный характер ( $P < 0,05$ ).

Результаты исследования проанализированы с учетом возрастных аспектов больных (таблица 3).

Результаты исследования концентрации АМП LL-37 показали, что с увеличением возраста уровень АМП увеличивается в 1,4 и 1,9 раз и в среднем составляли  $9,9 \pm 0,5$  пг/мл и  $13,8 \pm 0,5$  пг/мл соответственно. Причем уровень кандидозной сенсибилизации

как острой, так и хронической были повышены в 2,1 раз соответственно на фоне гиперпродукции общего IgE по сравнению с показателями детского возраста ( $P < 0,05$ ).

Корреляционный анализ уровня АМП LL - 37 выявил положительную с общим IgE -  $r = +0,79$  IgM к *C.albicans* и IgG к *C.albicans* -  $r = +0,5$  ( $P < 0,05$ ) соответственно. Секреторный sIgA находился в прямой корреляции с IgE -  $r = +0,75$ , IgM и IgG *C.albicans* -  $r = +0,7$  и  $r = +0,4$ , тогда как с LL-37 -  $r = +0,8$  и статистически достоверный характер ( $P < 0,05$ ).

Таблица 3

| Больные АД              | IgE, (МЕ/мл) | sIgA (пг/мл) | Ig M к Candida albicans, (пг/мл) | IgG к Candida albicans, (пг/мл) | LL-37, (пг/мл) |
|-------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 19-40 лет N=22          | 168,6±15,7*  | 9,7±0,15*    | 0,29±0,06*                       | 0,8±0,03* **                    | 9,9±0,5* **    |
| 41-60 лет N=24          | 245±6,7* **  | 11,7±0,3* ** | 0,6±0,09* **                     | 0,7±0,08* **                    | 13,8±0,5***    |
| Контрольная группа N=35 | 63,2 ± 1,4   | 4,8 ± 0,06   | 0,1±0,004                        | 0,15±0,007                      | 1,8± 0,04      |

Примечание: \* показатель достоверности по отношению к контрольной группе (P<0,05); \*\* - показатель достоверности по отношению группам больных в возрасте 12-18 лет (P<0,05)

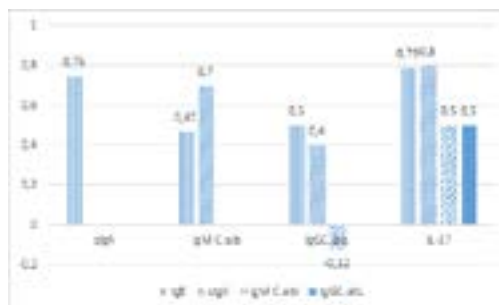


Рис. 2. Показатель корреляционного анализа АМП LL-37 с показателями общего IgE, IgM к C.albicans IgG к C.albicans (P<0,05).

На наш взгляд, такая положительная достоверная корреляция антимикробного пептида высокого уровня LL-37 с IgG M и G к Candida и секреторного sIgA связана с развитием кандидоза кишечника у больных АД, обусловленное высокой колонизацией грибов рода Candida более 1000 КОЕ у больных с АД. (в норме до 500КОЕ) на фоне дисбаланса местного иммунитета слизистых оболочек. Исследованиями установлено, что антимикробные пептиды, являясь представителями врожденного иммунитета, реагируют на определенные классы антигенов, характер-

ные для патогенных микроорганизмов микромицетов, бактерий или вирусов (полисахариды клеточной стенки бактерий, двухнитевая РНК некоторых вирусов и т.п.).

С учетом степени тяжести атопического дерматита концентрация АМП LL-37 также находилась на высоких уровнях, превышая показатели контрольных здоровых лиц в 5,2 раза – при I степени тяжести (9,4±0,3 пг/мл), при средней II степени – в 4,3 раза (7,8±1,05 пг/мл) и при тяжелой III степени – в 7,5 раз (13,5±0,6 пг/мл) соответственно (рис.3).

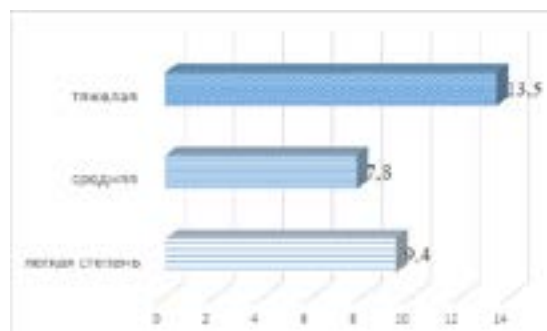


Рис. 3. Показатель антимикробного пептида LL-37 у больных АД с учетом степени тяжести индекса SCORAD (пг/мл) (P<0,05).

Сопоставление результатов исследования в зависимости от уровня общего IgE показали, что при не повышенных показателях IgE в среднем - 84 + 9,8 МЕ/мл концентрация LL-37 повышается в 3,05 раз и в среднем составляет 5,5+ 1,8 пг/мл, а при высоких показателях IgE 203,7+ 16,7 МЕ/мл концентрация ИЛ-37 в среднем составляет 11,8+ 0,8 пг/мл, что в 6,5 раз превышает показатели здоровых лиц (P<0,05).

Полученные данные свидетельствует о высокой чувствительности моноклональных антител антимикробных пептидов LL-37 к раннему воздействию белковой фракции условно-патогенных микроор-

ганизмов, в частности к грибам рода Candida, обуславливая развитие инвазивно-аллергической формы сенсибилизации в организме у больных атопическим дерматитом.

Таким образом, определение антимикробных пептидов класса кателицидины LL-37 свидетельствует о том, что они являются высокочувствительными «часовыми» моноклональными пептидами, характеризующими начальную стадию развития воспалительного процесса, обусловленного проникновением антигенных структур полисахаридов микробного происхождения. Полученные данные являются важ-

ными критериями в плане назначения антимикробных средств как системного, так и наружного характера.

#### ВЫВОДЫ:

1. У больных атопическим дерматитом в сыворотке крови отмечалось повышение концентрации антимикробных пептидов в 4,7 раз по сравнению с показателями контрольной здоровой группы и в среднем составило 8,6±0,8 пг/мл ( $P < 0,05$ ).

2. Корреляционный анализ уровня АМП LL-37 выявил положительную с общим IgE –  $r = +0,79$ , IgM к *C.albicans* и IgG к *C.albicans* –  $r = +0,5$  ( $P < 0,05$ ), sIgA –  $r = +0,8$  соответственно.

3. С учетом степени тяжести атопического дерматита концентрация АМП LL-37 также находилась на высоких уровнях, превышая показатели контрольных здоровых лиц в 5,2 раза – при I степени тяжести (9,4±0,3 пг/мл), при средней II степени – в 4,3 раза (7,8±1,05 пг/мл) и при тяжелой III степени – в 7,5 раз (13,5 ±0,6 пг/мл) соответственно.

4. Определение антимикробных пептидов класса кателицидина LL-37 свидетельствует о том, что они являются высокочувствительными «часовыми» моноклональными пептидами, характеризующими начальную стадию развития воспалительного процесса, обусловленного проникновением антигенных структур полисахаридов микробного происхождения. Полученные данные являются важными критериями в плане назначения антимикробных средств как системного, так и наружного характера.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Будихина, А.С. в-дефензины: свойства и функции / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Российский Аллергологический Журнал. – 2008. – № 3. – С. 15-21.
- Кулакова Е.В. Эндогенные антимикробные пептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 6. – С.42-45.
- Кулакова Е.В. Концентрация кателицидина слюны у детей с атопическим дерматитом / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура // Сборник трудов VIII научно - практической конференции «Актуальные вопросы детской стоматологии и ортодонтии». – 2012. – С. 40-42.
- Роль эндогенных пептидов (кателицидина LL-37) в развитии кариеса у детей с атопическим дерматитом / Е.В. Кулакова, В.М. Елизарова, А.Н. Пампура, Т.В. Виноградова // Лечение и профилактика. – 2013, – №1(5), – С. 75-79.
- Тренева М.С, Пампура А.Н. Антимикробные пептиды в патогенезе атопического дерматита. // Ros Vestn Perinatol Pediat. –2011. – 2:80-84
- Ali R.S., Falconer A., Ikram M. et al. Expression of the peptide antibiotics human beta defensin-1 and human beta defensin-2 in normal human skin // J. Invest. Dermatol. – 2001. – Vol. 117. –P. 106-111.
- Bouzari N., Kim N., Kirsner R.S. Defense of the skin with LL-37 // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 814.
- Braff M.H., Bardan A., Nizet V., Gallo R.L. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides // J. Invest. Dermatol. – 2005. Vol. 125. – P. 9-13.
- Gambichler T., Skrygan M., Tomi N.S. et al. Differential mRNA expression of antimicrobial peptides and proteins in atopic dermatitis as compared to psoriasis vulgaris and healthy skin // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2008. – Vol. 147. – P. 17-24.
- Kim J.E., Kim B.J., Jeong M.S. et al. Expression and Modulation of LL-37 in Normal Human Keratinocytes, HaCaT cells, and Inflammatory Skin Diseases // J. Korean Med. Sci. – 2005. – Vol. 20. – P. 649-654
- Ganz T., Selsted M.E., Szklarek D. et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils // J. Clin. Invest. – 1985. –Vol. 76. – P. 1427-1435.
- Mavlyanova, S. Z., & Khakimov, D. R. Microbiological identification of pathogens of the skin and a number of hollow organs in patients with different forms of acne and varying severity of the pathological process. // Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. – 2013. –11(6), – P.104-107.
- Hata T.R., Gallo R.L. Antimicrobial Peptides, Skin Infections and Atopic Dermatitis // Semin. Cutan. Med. Surg. – 2008. –Vol. 27. – P. 144-150
- Henzler Wildman K.A., Lee D.K., Ramamoorthy A. Mechanism of lipid bilayer disruption by the human antimicrobial peptide, LL-37 // Biochemistry. – 2003. – Vol. 42. – P. 6545-6558.
- Nizet V., Ohtake T., Lauth X. et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection // Nature. – 2001. –Vol. 414. – P. 454.
- Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // N. Engl. J. Med. –2002. – Vol. 347. – P. 1151-1160.
- Schauber J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. –Vol. 122. –P. 261-266.
- Schauber J., Gallo R.L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes // J.

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.36 -002 : 332.14 : 614.88 - 083.98

### ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ ДЕЛЬТА

Абдукадырова М.А., Ходжаева М.Э., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С., Эгамова И.Н.

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

#### ХУЛОСА

**Тадқиқот мақсади.** Сурункали гепатит D билан касалланган беморларга жигар циррозининг олдини олиши мақсадида ўз вақтида ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиши ҳисобига ижтимоий-иқтисодий юкни камайтириши.

**Материал ва усуллар.** Этиологик таиҳис им-мунофермент таҳлил (ИФТ) ва полимераза зан-жирли реакция (ПЗР) натижалари асосида қўйилди. Касаллик юкни аниқлаш учун “касалликнинг нарҳи” таҳлили қўлланилиб, бунда тиббий ёрдам кўрсатиши-нинг барча босқичларида беморларни кузатиши билан боғлиқ барча харажатлар ўрганиб чиқилди.

**Тадқиқот натижалари.** СГД да ўз вақтида ви-русга қариши даволашни тайинлаш ҳар бир беморга йилига 23 434 397 сўм иқтисодий самара беради. СГД билан касалланган беморларни ўз вақтида да-волаш билан иқтисодий йўқотишларни камайтириши мумкин.

**Калит сўзлар:** сурункали гепатит Делта, ижтимоий-иқтисодий юк, жигар циррози.

Пациенты с вирусным гепатитом В после инфицирования вирусом гепатита D (ВГД), имеют повышенный риск развития цирроза печени (ЦП) и первичного рака печени (ГЦК). Вирус гепатита D встречается во всех возрастных группах. Изучение серологической распространенности анти-HD у HBsAg-позитивных пациентов, показало неравномерное их распределение по всему миру [7].

Исследования показывают, что хроническая микст HBV и HDV инфекция является наиболее тяжелой формой вирусного гепатита, которая имеет гораздо более высокий риск развития цирроза печени и ГЦК [1]. По текущим оценкам, 15–20 миллионов человек инфицированы HDV. Однако, следует учитывать, что эти оценки неточны, поскольку систематический скрининг не проводится у лиц, инфици-

#### SUMMARY

**The aim of the study.** Reducing the socio-economic burden through the timely provision of specialized care to patients with chronic hepatitis D for the prevention of liver cirrhosis.

**Material and methods.** The etiological diagnosis was established on the basis of the results of enzyme immunoassay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR). Burden was assessed using «cost-of-illness» analysis, which examined all costs associated with case management at all stages of care.

**Results.** Timely prescription of antiviral therapy for CHD gives an economic effect of 23,434,397 sums per patient per year. Economic losses can be reduced with timely treatment of CHD patients.

**Keywords:** chronic hepatitis Delta, socio-economic burden, liver cirrhosis.

рованных HBV, особенно если они имеют нормальные показатели ферментов печени [5]. Возможности лечения инфекции HDV остаются ограниченными. Рецидив заболевания может наблюдаться даже после использования интерферона (IFN)  $\alpha$  [3] или пегилированного IFN  $\alpha$  [4]. Hai-Yan Chen et al. провели анализ бремени гепатита D. В исследованиях было проанализировано 295 когорт из 61 страны и регионов. Эти когорты состояли из 40127988 человек, что охватило около 0,54% населения мира. Распространенность HDV в общей популяции составила 0,98% (95% ДИ от 0,61 до 1,42), а в объединенной HBsAg-положительной популяции - 14,57% (95% ДИ от 12,93 до 16,27). Распространенность HDV по странам широко варьировала от 0% до 8,03% (95% ДИ 5,26–12,08 %) во Франции и Монголии соответствен-

но. Во всем мире насчитывается примерно 72 451 000 человек, инфицированных HDV. Наибольшее бремя болезней приходится на Китай, составляющий 8,68% от общего бремени болезней, что в основном связано с большой численностью населения [2]. Отсутствие возможности профилактической вакцинации, недостаточная эффективность лечения, а также развитие тяжелых осложнений являются причинами, по которым гепатит D относится к социально значимым заболеваниям. Приблизительно у 80% пациентов с гепатитом В суперинфекция HDV приводит к хронической инфекции [6], которая при отсутствии лечения или при его неэффективности может приводить к развитию печеночной недостаточности, вызванной циррозом печени.

Все исследования показывают, что глобальное бремя инфекции HDV не уменьшается и недооценено. Более того, уровни тестирования на антитела к HDV у HBsAg-положительных лиц неоправданно низки [8].

#### ЦЕЛЬ ИСЛЕДОВАНИЯ

Сокращение социально-экономического бремени путем своевременного оказания специализированной помощи больным хроническим гепатитом D для профилактики цирроза печени.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Этиологический диагноз устанавливали на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались наборы реагентов «ДС-ИФА-HBsAg» (Нижний Новгород, Россия) для выявления HBsAg, «ДС-ИФА-anti-HDV» - антител к HDV и «ДС-ИФА-anti-HCV» антител к HCV в сыворотке крови.

Для выявления ДНК вируса гепатита В (HBV) методом ПЦР применяли набор реагентов с гибридно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HBV-FL», Россия. Для выявления РНК вируса гепатита D (HDV) методом ПЦР применяли набор реагентов с гибридно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HDV-FL», Россия.

Для оценки бремени использовался анализ «стоимости болезни», при котором изучались все затраты, связанные с ведением больных, на всех этапах оказания медицинской помощи. Для расчета затрат на ведение одного пациента с хроническим вирусным гепатитом D (ХГД) был использован стандарт медицинской помощи в стационарных условиях и стандарт медицинской помощи в амбулаторных условиях, утвержденный Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Расчет финансовых затрат на лечение ХВГ с позиции системы здравоохранения проводился согласно стандарту оказания медицинской помощи за 2021-2022 годы. Для оценки экономического бремени использовались показатели прямых и косвенных затрат. Общее экономическое бремя ХГД с 2021 по 2022 год было рассчитано по формуле: ПСБ = ПЗ+НЗ (ПСБ) – показатель «стоимости

сти болезни»; ПЗ – прямые затраты; НЗ – непрямые затраты.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 40 тысяч обследованных лиц у 703 (1,7%) в крови выявлен HBsAg. При обследовании образцов HBsAg позитивной крови, антитела к HDV инфекции выявили в 9,7% случаев и из них в 5,9% - наличие РНК HDV в крови. Для оценки прямых затрат на оказание медицинской помощи учитывались: затраты на проведение обследования с целью постановки и подтверждения диагноза; затраты на оказание специализированной медицинской помощи при диспансерном наблюдении и стационарной медицинской помощи; затраты на лекарственное обеспечение. При расчете косвенных затрат учитывались затраты, связанные с выплатами по временной нетрудоспособности и потери, связанные с недопроизводством ВВП. В ходе работы был проведен анализ социально-экономического бремени, обусловленного ХГД в Республике Узбекистан. Предполагаемые суммарные затраты на оказание медицинской помощи, затраты на лекарственное обеспечение, выплаты по временной нетрудоспособности, потери ВВП составили 41249341 сум на одного больного ХГД в год.

Для оценки экономической эффективности своевременного оказания специализированной помощи больным ХГД нами использованы методы клинико-экономического анализа. Профилактика ЦП может быть осуществлена применением противовирусной терапии. С этой целью мы определили бремя ХГД при терапии противовирусными препаратами и ЦП. Экономический эффект этиотропного лечения заключался в профилактике ЦП и наглядно виден при сравнении стоимости ежегодного лечения больных ХГД и ЦП. Расчет велся для больных, которые нуждались в противовирусной терапии. Противовирусная терапия включала зарегистрированные препараты аналогов нуклеозидов против HBV и HDV с учетом приема препарата минимальным сроком 12 месяцев. Затраты на приобретение противовирусных аналогов нуклеозидов составят примерно 3600000 сум в год на 1 больного.

Итоги проведенных нами расчетов фактических затрат на обследование и лечение ХГД (прямые экономические потери) и экономический ущерб, связанный с нетрудоспособностью (непрямые экономические потери) составили 41249341 сум на одного больного.

При расчете экономического бремени больных ЦП HDV этиологии определялись затраты на диспансерное наблюдение у специалистов и оказание медицинской помощи больным ЦП 4 раза в год с проведением лабораторных обследований. В результате, затраты на диспансерное наблюдение одного больного ЦП в течение 1 года по Республике Узбекистан составили 2908000 сум.



Таблица 1

**Суммарные затраты на оказание медицинской помощи больным циррозом печени в год, сум**

| Виды затрат | Вид расходов           |                     |                         | Всего    |
|-------------|------------------------|---------------------|-------------------------|----------|
|             | Первичное обследование | Стационарная помощь | Диспансерное наблюдение |          |
| Затраты     | 10 48 000              | 23 065 882          | 2 908 000               | 27021882 |

Предполагаемое экономическое бремя прямых затрат, обусловленных ЦП составляет 27021882 сум на одного больного. При учете противовирусной терапии сумма лечения составила  $27021882 + 13200000 = 40221882$  сум (13200000 сум – стоимость противовирусной терапии на 1 – го боль-

ного/год).

При определении косвенных затрат мы использовали затраты, связанные с выплатами по временной нетрудоспособности и потери, связанные с недопроизводством ВВП.

Таблица 2

**Расчет выплат по временной утрате нетрудоспособности пациентам с циррозом печени**

| Параметр  | Значение                     |
|---|------------------------------|
| Средняя заработная плата по РУз за 2021 год (сум)                   | 3208000                      |
| Компенсация по болезни за каждый календарный день ВУТ (сум)         | 106933                       |
| % выплат от средней заработной платы с учетом трудового стажа       | 80%                          |
| Средняя длительность лечения, дней в год                            | 40                           |
| С учетом количества случаев, подлежащих оплате                      |                              |
| Выплаты, связанные с временной утратой трудоспособности в год, сумм | 4277320 из них 80% - 3421856 |

Согласно полученным нами расчетам по временной нетрудоспособности в год будет выплачиваться 3421856 сум на одного больного.

В таблице 3 представлены суммарные затраты связанные с данным заболеванием.

Таблица 3

**Суммарные затраты на лечение одного больного с циррозом печени**

| Вид затрат  | Затраты, сумм                |
|---|------------------------------|
| На проведение базового клинико-диагностического комплекса для постановки диагноза, подтверждения диагноза | 1048000                      |
| На диспансерное наблюдение  | 2 908 000                    |
| Всего на стационарное лечение   | 23 065 882                   |
| Противовирусная терапия на 1 – го больного/год  | 13200000                     |
| Всего прямые затраты  | 40221882                     |
| Косвенные затраты   |                              |
| Выплата по ВУТ  |                              |
| Всего выплата по ВУТ  | 4277320 из них 80% - 3421856 |
| Недопроизводство ВВП  |                              |
| Всего недопроизводство ВВП  | 21040000                     |
| Всего косвенные затраты:  | 24461856                     |
| Всего затрат в год (сум)  | 64683738                     |

Эти данные не оставляют сомнения в том, что экономически выгоднее проводить своевременную терапию противовирусными препаратами прямого действия пациентов с ХГД не доводя до трансформации в ЦП, чем ведение и лечение больных со сформировавшимся ЦП. Экономические затраты при своевременном лечении ХГД составили 41249341 сум в год, Экономические потери от лечения ЦП составляют 64683738 сум, то есть на 23434397 сум больше чем лечение ХГД. Экономические потери могут быть сокращены при своевременном лечении больных ХГД за счет снижения частоты и длительности госпитализации больных, связанных с ухудшением состояния пациента. Поученные нами данные достаточно отчетливо демонстрируют, что

своевременное назначение противовирусной терапии при ХГД даёт экономический эффект 23434397 сум на одного больного в год.

**ВЫВОДЫ**

Своевременное назначение противовирусной терапии при ХГД даёт экономический эффект 23434397 сум на одного больного в год. Экономические потери могут быть сокращены при своевременном лечении больных ХГД.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ceesay A. et al. Viral diagnosis of hepatitis B and Delta: What we know and what is still required? specific focus on low- and middle-income countries // Microorganisms. – 2022. - Vol.10(11). - P. 2096.

- <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112096>.
2. Chen H.Y., Shen D.T., Ji D.Z., Han P.C., Zhang W.M. et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis // *Gut*. – 2018. – Vol.68. – P.512–521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-31660>.
  3. Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a // *N Engl J Med*. – 1994. – Vol.330. – P.88–94. <https://doi:10.1056/NEJM199401133300202>.
  4. Heidrich B., Yurdaydın C., Kabaçam G., et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. // *Hepatology*. – 2014. – Vol.60. – P.87–97. <https://doi:10.1002/hep.27102>.
  5. Khare S. et al. Hepatocellular carcinoma: The role of micrnas // *Biomolecules* - 2022. - 12(5). - P. 645. <https://doi.org/10.3390/biom12050645>.
  6. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2014. – Vol. 4. – a021550.
  7. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I. Epidemiology of hepatitis delta virus: overview // *Prog Clin Biol Res.* – 1991. – Vol.364. – P. 1–20.
  8. Sheena, B.S. et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019 // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – 7(9). – P. 796–829. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00124-8).
-

## ВИРУСОЛОГИЯ

УДК: 616.21:612.017.1:616.98:578.34.1

### РОЛЬ ПРО-И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ТЕЧЕНИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ЛОР-БОЛЕЗНЕЙ

Амонов Э.И., Мусаходжаева Д.А.  
Центральный военный госпиталь СГБ РУз  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

#### XULOSA

COVID-19 bilan og'rigan bemorlar «sitokin bo'roni»ning rivojlanishi bilan tavsiflanadi - ko'p miqdordagi yallig'lanish vositachilarining nazoratsiz chiqarilish holatini aks etadi.

**Tadqiqot maqsadi.** Kasalxonaga yotqizilgan COVID-19 ning o'rtacha va kasallik og'ir oqimi bilan og'rigan va LOR kasalliklari bo'lgan bemorlarning qon zardobidagi tartibga soluvchi sitokinlar darajasini baholash edi.

**Tadqiqot materiallari va usullari.** Koronavirus infeksiyasi aniqlangan 84 nafar bemor kuzatuv ostiga olindi. Bemorlarning 19,04% yengil, 52,4% - o'rtacha, 28,6% - og'ir bo'lgan. COVID-19 tashhisi nazofaren kvaorofarenkdan olingan tamponlarda PCR yordamida SARS-CoV-2 RNKni aniqlash asosida o'rnatildi. Serum sitokinlari (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN $\alpha$  va IFN $\gamma$ ) darajasi Elishay tomonidan Vector Best OAJ (Novosibirsk, Rossiya) to'plamlari yordamida o'rganildi.

**Tadqiqot natijalari** shuni ko'rsatdiki, COVID-19 fonida LOR kasalliklari bo'lgan bemorlarda yallig'lanish sitokinlar (IL-1 $\beta$  va IL-6) va yallig'lanishga qarshi (IL-4) sitokinlari darajasi keskin oshadi. Bundan tashqari, yuqori daraja og'ir COVID-19da ko'proq namoyon bo'ladi.

**Xulosa.** COVID-19dagi interferonlar ko'p yo'nalishli sintezga ega: IFN $\alpha$  kamayadi va IFN $\gamma$  - ko'payadi. Shu sababli, COVID-19dagi sitokin bo'roni tizimli giperyallig'lanish tufayli yuzaga keladigan og'ir klinik holatdir.

**Kalit sozlar:** bemorlar, LOR kasalliklar, COVID-19, sitokinlar.

Воротами инфекции SARS-cov2 являются клетки эпителия верхних и нижних дыхательных путей, а также энтероциты тонкой кишки, содержащие рецептор ангиотензин-превращающего фермента II (ACE2) [13]. У некоторых больных могут развиваться минимальные явления острого ринофарингита или энтерита. В подавляющем большинстве случаев этот период остается без манифестации. Многие заражен-

#### SUMMARY

COVID-19 patients are characterized by the development of a “cytokine storm” - a state of uncontrolled release of large quantities of inflammatory mediators.

**The aim of the study** was to assess serum levels of regulatory cytokines in patients with ENT diseases in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19.

**Materials and methods.** There were 84 patients under observation with a confirmed diagnosis of coronavirus infection. Of these patients 19.04% had a mild course, 52.4% had a moderate course and 28.6% had a severe course. The diagnosis of COVID-19 was based on the detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR in nasopharyngeal and oropharyngeal smears. The levels of serum cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$ ) were studied by ELISA using Vector Best kits (Novosibirsk, Russia).

**The results** showed that the levels of both proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and IL-6) and anti-inflammatory cytokine (IL-4) in patients with ENT diseases against the background of COVID-19 were sharply increased. Moreover, the elevated level is more pronounced in severe COVID-19.

**Conclusion.** Interferons in COVID-19 have multidirectional synthesis: IFN $\alpha$  is decreased and IFN $\gamma$  is increased. Consequently, a cytokine storm in COVID-19 is a severe clinical condition caused by systemic hyperinflammation.

**Keywords:** patients with ENT diseases, COVID-19, cytokines.

ные переносят данное состояние в стертой форме, составляя основной пул скрытых вирусовыделителей.

У лиц с ослабленным местным иммунитетом вирус попадает в кровь и разносится по организму (вирусемия). Гликопротеин коронавируса специфически тропен и к эндотелиоцитам, также содержащим рецептор ангиотензин-превращающего фермента II. С этим связано явление пантропности нового коро-

навируса – поражаются все паренхиматозные органы (легкие, печень, почки и т.д.), а также слизистые оболочки, в том числе дыхательные пути. В последнем случае заболевшие способны выделять вирус при кашле, чихании, разговоре и дыхании [2,20].

Первичная вирусемия и системный специфический эндovasкулит сопровождаются явлениями лихорадки, общей инфекционной интоксикации, а также диффузным поражением легких, других паренхиматозных органов и стремительным развитием их функциональной недостаточности. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARSCoV-2 в настоящее время накапливаются [1-11].

Следует полагать, что у премоорбидно здоровых людей специфический постинфекционный иммунитет продолжительный и напряженный, что создает возможность использовать плазму крови переболевших людей для специфической иммунотерапии. При скрытых (инаппаратных) и стертых формах инфекции, а также у ослабленных пациентов иммунитет не стойкий и возможно повторное заражение [7-15].

**Целью настоящего исследования** стала оценка уровней регуляторных цитокинов в сыворотке крови больных ЛОР заболеваниями у госпитализированных пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 84 пациента с под-

твержденным диагнозом коронавирусной инфекции. Из них с легким течением было 16 (19,04%) пациентов, со средней степенью тяжести - 44 (52,4%) и с тяжелой степенью - 24 (28,6%) больных. Диагноз COVID-19 был установлен на основании выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носоглотки и ротоглотки. Среди пациентов, госпитализированных в стационар, преимущественно были мужчины, что составило 68 человек (80,9%) и 16 женщин (19,04%). Возраст пациентов был в пределах от 19 до 47 лет. Причем наибольший процент больных отмечен в группе больных от 40 до 50 лет.

Лабораторные исследования проводили определением общего анализа крови, биохимических исследований и определения уровня сывороточных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН $\alpha$  и ИФН $\gamma$ ) иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов АО «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей.

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

При обследовании самыми частыми жалобами пациентов были повышение температуры, головная боль, общая слабость, першение в горле, гипо- или аносмия, выделения из носа (насморк), потеря вкуса, боль в горле (табл. 1).

Таблица 1

**Признаки и симптомы больных COVID-19**

|                                | Легкая форма, n=16 | Средне-тяжелые, n=44 | Тяжелые, n=24 |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|---------------|
| Лихорадка (°C)                 |                    |                      |               |
| <37,3                          | 12 (75%)           | 6 (13,6%)            | -             |
| 37,3–38,0                      | 4(25%)             | 23 (52,3%)           | 8 (33,3%)     |
| 38,1–39,0                      | -                  | 10 (22,7%)           | 13 (54,2%)    |
| > 39,0                         | -                  | 0                    | 2 (8,3%)      |
| Кашель                         | 8 (50%)            | 35 (79,5%)           | 19 (79,2%)    |
| Головная боль                  | 2 (12,5%)          | 15 (34,1%)           | 11 (36,7%)    |
| Насморк                        | 6 (37,5%)          | 27 (61,3%)           | 8 (33,3%)     |
| Гастроинтестинальная форма ЖКТ | 3 (21,4%)          | 8 (18,2%)            | 4 (16,7%)     |
| Больное горло                  | 12 (75%)           | 40 (90,9%)           | 22 (91,7%)    |
| Боль в мышцах                  | 1 (7,1%)           | 2 (4,5%)             | 3 (12,5%)     |
| Аносмия, дисгевзия             | -                  | 30 (68,2%)           | 21 (87,5%)    |
| Кожные сыпи                    | -                  | 2 (4,5%)             | 1 (4,2%)      |
| Озноб                          | -                  | 3 (6,8%)             | 2 (8,3%)      |

У больных COVID-19 основные проявления ЛОР заболеваний при среднетяжелой форме протекали как острый риносинусит, острый пансинусит, односторонний гемисинусит, острый этмоидит, гайморит или острый ринофарингит.

У больных с тяжелой степенью COVID-19 отмечалась более выраженная лихорадка, головная боль, общая слабость. У этой категории больных клиническая и эндоскопическая картина была более выраже-

на с проявлениями высокой лихорадки, затрудненного носового дыхания, выделениями из носа, головной болью, болями в горле, нарушениями обоняния и вкуса, нередко кашель, реже диспепсический синдром, боль в области глазницы была отмечена у 2 пациентов. Проявления острого риносинусита выражались в форме гемисинусита или пансинусита, либо двустороннего синусита с поражением преимущественно гайморовой и решетчатых пазух. С диагнозом тром-

боз кавернозного синуса было госпитализировано 2 больных с тяжелой формой COVID-19.

Из сопутствующих заболеваний у 16% госпитализированных больных был сахарный диабет (32%), артериальная гипертензия и ИБС у 11 больных (13,09%), а также выявлены ожирение (2,4%), хронический риносинусит (14,3%), хронический тонзиллит (2%), конъюнктивит (2%).

При исследовании общего анализа крови со стороны уровня лейкоцитов чаще отмечался лейкоцитоз. Так, у среднетяжелых больных в среднем было  $10,49 \pm 0,54$  тыс/мкл и у тяжелых больных -  $12,31 \pm 0,75$  тыс/мкл. При анализе данных по уровню лимфоцитов было выявлено, что у пациентов с COVID-19 наблюдалась лимфопения, причем более выраженная у больных с тяжелой степенью тяжести ( $18,41 \pm 0,79\%$  против  $28,5 \pm 0,92\%$  в норме,  $P < 0,01$ ).

У больных с ЛОР заболеваниями на фоне COVID-19 уровень фибриногена был выше в среднем в 1,5 раза в сравнение с контрольной группой ( $P < 0,05$ ), в группе с тяжелым течением - в 1,7 выше ( $P < 0,01$ ), чем в контрольной группе -  $266,41 \pm 8,37$  г/л. Уровень Д-димера у больных со среднетяжелым течением тоже был повышен в 1,5 раза чем в контрольной группе. При тяжелом течении уровень Д-димера был в 2 раз выше, чем в норме.

COVID-19 сопровождается чрезмерным воспалением и повышенным содержанием цитокинов и хе-

мокинов в сыворотке, что свидетельствует о развитии синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма [1,3,4,6]. Осложнения ЛОР заболеваний при COVID-19 начинаются из-за цитокинового шторма, клетки иммунной системы производят слишком много сигнальных молекул-цитокинов, развивается сильное воспаление, которое вредит и вирусу, и самому человеку [18,21].

Как видно из представленных данных в таблице 1, у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, уровень ИЛ-1 $\beta$  более чем в 2 раза, а у больных с тяжелым течением - в 2,8 раза был выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ). Как известно, ИЛ-1 $\beta$  является важным и одним из наиболее универсальных регуляторов иммунитета и воспалительных реакций с широким спектром биологических эффектов, которые включают индукцию синтеза других цитокинов [9,10]. Вероятно, что эндотелиальные клетки сосудов человека, будучи клетками-мишенями для данного медиатора и пораженные вирусом, под угнетенным влиянием ИЛ-1 $\beta$  секретируют белки, подобные тромбоцитарному фактору роста. Возможно, эти полипептиды стимулируют клеточную миграцию и пролиферацию и тем самым вызывают высвобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при значительном увеличении ИЛ-1 $\beta$  может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [16,19,22].

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных COVID-19, (M $\pm$ m)

| Цитокины, пг/мл | Контрольная группа, n=30 | Среднетяжелое течение, n=44 | Тяжелое течение, n=24   |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| ИЛ-1 $\beta$    | $29,7 \pm 1,7$           | $68,4 \pm 2,1^*$            | $84,4 \pm 2,5^* \wedge$ |
| ИЛ-4            | $4,8 \pm 0,19$           | $10,2 \pm 1,2^*$            | $18,7 \pm 1,4^* \wedge$ |
| ИЛ-6            | $4,5 \pm 0,2$            | $19,9 \pm 1,8^*$            | $38,2 \pm 2,1^* \wedge$ |
| ИФН $\alpha$    | $21,7 \pm 1,6$           | $15,4 \pm 0,7^*$            | $11,2 \pm 0,6^* \wedge$ |
| ИФН $\gamma$    | $23,8 \pm 1,7$           | $48,6 \pm 1,9^*$            | $54,8 \pm 2,1^* \wedge$ |

Примечание: \* Значения достоверны по отношению к контрольной группе

\*\* Значения достоверны по отношению к группе со средним течением заболевания ( $P < 0,05 - 0,001$ )

Уникальной особенностью цитокинового шторма COVID-19 является резкое повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 у пациентов с ЛОР-заболеваниями на фоне коронавирусной инфекции [4,8,10,22]. Как видно из представленных данных, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 более чем в 2 раза был выше данных контрольных значений ( $P < 0,01$ ). У больных с тяжелой формой COVID-19 уровень ИЛ-4 превосходил контрольные данные в 4 раза ( $P < 0,001$ ) и в 1,8 раза значения больных со средней степенью тяжести ( $P < 0,01$ ). ИЛ-4 является ключевым регулятором иммунного ответа, синтезируется активированными CD4 $^+$  Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами [7,12,15,23]. Повышенный уровень ИЛ-4 может играть иммуноактивирующую роль в патогенезе COVID-19.

ИЛ-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов во время развития инфекции,

особенно на участках слизистой оболочки [3,8]. Уровень ИЛ-6 у больных со средней степенью тяжести был в 4,4 раза выше показателей контрольной группы ( $P < 0,001$ ). А у больных с тяжелым течением уровень ИЛ-6 был в 8,5 раза выше значений контрольной группы ( $P < 0,001$ ). Причем, значения выше среднего встречались в 38,4% случаев. Ряд авторов выявили сильную корреляцию между уровнями ИЛ-6 в сыворотке крови и дыхательной недостаточностью [8,10,15,21].

Коронавирус создает высокую вирусную нагрузку, чему способствует его многоуровневое ингибирующее действие на систему интерферонов. Коронавирус использует многочисленные механизмы подавления интерфероногенеза и уклонения от иммунного ответа. Подавление системы интерферон при коронавирусной инфекции ассоциировано с тяжестью клинических проявлений заболевания [16].

Анализ результатов исследования показал, что у больных со средней степенью тяжести COVID-19 уровень ИФНа был в 1,4 раза ниже данных контрольной группы ( $P < 0,05$ ), причем размах индивидуальных

значений его составил от 10 до 18 пг/мл. В то время, как у больных с тяжелой степенью тяжести уровень ИФНа упал до  $11,2 \pm 0,6$  пг/мл, что почти в 2 раза был ниже контрольных значений ( $P < 0,001$ ), (рис.1).

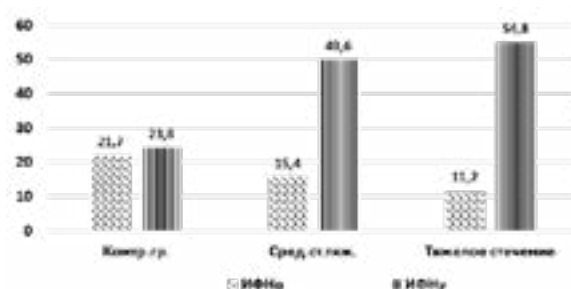


Рис. 1. Уровень интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$  у ЛОР-больных на фоне COVID-19.

SARS-CoV2 эффективно подавляет экспрессию интерферонов 1 типа [18]. Возникающее в результате повреждения ткани и экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов из инфицированных моноцитов/макрофагов способствует чрезмерной инфильтрации иммунных клеток и цитокиновым ответам [11,14]. Видимо, при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врожденного иммунитета играет недостаточный синтез ИФНа [15]. Это подтверждено в мышинной модели респираторной инфекции, вызванной SARS-CoV, где наблюдался несбалансированный синтез ИФНа и выход лейкоцитов в ткань легких. Суть нарушения баланса заключалась в низком синтезе ИФНа на начальном этапе инфицирования, который сопровождался отсутствием должного контроля за развитием коронавирусной инфекции. В ответ на интенсивную репликацию вируса происходил запуск синтеза провоспалительных цитокинов, а затем и гиперпродукции ИФН $\gamma$  и повышенный синтез ИФН $\gamma$  вел к усилению воспалительной реакции с массивным выходом лейкоцитов в ткань легких [15-23].

IFN- $\gamma$  секретируется несколькими иммунными клетками, включая макрофаги, НК-клетки, Т-клетки и играет роль в непосредственной стимуляции основных воспалительных эффекторных клеток. Таким образом, IFN- $\gamma$  считается основным эффекторным цитокином при различных нарушениях. ИФН $\gamma$  обладает существенно более низкой противовирусной активностью по сравнению с ИФНа, взаимодействует с собственными специфическими рецепторами и имеет важные иммунорегуляторные функции. В наших исследованиях уровень ИФН $\gamma$ , резко повышен у ЛОР-больных со средней степенью тяжести COVID-19, составляя в среднем  $48,6 \pm 1,9$  пг/мл, что более чем в 2 раза выше данных контрольной группы ( $P < 0,001$ ).

Причем, у больных с тяжелым течением, уровень ИФН $\gamma$  был еще выше –  $54,8 \pm 2,1$  пг/мл ( $P < 0,05$  по сравнению с группой больных со средней степенью тяжести и  $P < 0,001$  по сравнению с данными контрольной группы). Следовательно, очень высокий

уровень синтеза ИФН $\gamma$ , сопровождающийся синтезом ряда других цитокинов, может иметь не только защитное действие, но и вызывать развитие тяжелых клинических проявлений вирусной инфекции.

Таким образом, цитокиновый шторм – это тяжелое клиническое состояние, вызванное системным гипервоспалением, которое приводит к серьезным изменениям, в частности ЛОР-органов, включая легкие, и даже к смерти.

#### ВЫВОДЫ.

1. Иммунодефицитное состояние при COVID-19 у пациентов с ЛОР-заболеваниями, развивающееся вследствие лимфопении, является главным патогенетическим механизмом синдрома «цитокиновый шторм», когда происходит повышенный синтез про- (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов. Причем максимальное значение этих цитокинов зафиксировано у больных с тяжелым течением COVID-19.

2. Синтез интерферонов I и II типов у больных с ЛОР-заболеваниями на фоне COVID-19 изменялся в зависимости от степени тяжести заболевания. Уровень ИФНа у среднетяжелых больных был снижен в 1,4 раза, а у тяжелых больных – в 1,9 раза. При этом уровень ИФН $\gamma$  у больных со средней степенью тяжести был выше контрольных значений в 2 раза, а у тяжелых больных – более чем в 2,3 раза и выше.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный цитокиновый шторм – особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
2. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Кольшикина Н.А., Троицкий А.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID+19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения//Клиническая практика. 2020., Т.11, №2., С.6-20

3. Муркамилов И. Т. Цитокиновый статус при новой коронавирусной болезни (COVID-19) // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20. – №. 9. – С. 55-65.
4. Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Пономарева А.В., Акинчиц А.Н., Кулакова И.С., Горбатенко В.С. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии. Фармация и фармакология. 2020;8(6):380-391. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-380-391
5. Романов БК. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
6. Сушенцева Н. Н., Попов О. С., Апалько С. В., Анисенкова А. Ю., Азаренко С. В., Сманцерев К. В., Хоботников Д. Н., Гладышева Т. В., Минина Е. В., Стрелюхина С. В., Уразов С. П., Павлович Д., Фридман С. Р., Щербак С. Г. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2729. doi:10.15829/1728-8800-2020-2729
7. Ткаченко О. Ю. и др. Прогнозирование течения вирусной пневмонии при COVID-19 с помощью шкалы «цитокинового шторма» //Терапия. – 2021. – Т. 7. – №. 6. – С. 42-50.
8. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75:1564–1581. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14364>
9. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19:181–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
10. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27: 992–1000.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
12. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; 369: 718–724. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
13. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*.2020;72:1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41285>
14. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
15. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anticytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102567. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
16. Makris S, Paulsen M, Johansson C. Type I Interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front Immunol*. 2017;8:259. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00259>
17. McGonagle D, Sharif K, O’Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*.2020;19:102537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395:1033–1034. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-01455](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-01455). doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820852>
19. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections– more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
20. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38:337–342.
21. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiff ri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- $\alpha$ 2a or IFN- $\beta$ 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.*J.AntimicrobChemother*.2015;70(7):2129-32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
22. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19:immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*.2020;20:363–374. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-841>. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18:826–831. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
23. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:206–208.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ СОДЕРЖАНИЯ ЕСТЕСТВЕННЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ

Расулова М.А., Расулова Х.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

### XULOSA

COVID-19 koronavirus infeksiyasi tufayli asab to'qimalarida autoantitelalarni ishlab chiqarilishi natijasida kelib chiqqan nevrologik sindromlar zamonaviy klinik nevrologiyaning yangi sohasi bo'lib, nazariy va amaliy nuqtai nazardan katta qiziqish uyg'otadi: COVID-19 bilan bog'liq ishemik insult (IS) bilan og'rigan bemorlarda spontan autoantitelalarni (n-Abs) tahlil qilish COVID-19 nevrologik sindromlarini tashhislash va davolashda foydali bo'lishi mumkin.

**Materiallar va usullar.** Umuman olganda, istiqbolli tadqiqot o'tkir va erta tiklanish davrida yangi boshlangan IS bilan og'rigan 150 nafar bemorni o'z ichiga oldi, ulardan 100 nafari COVID-19 pnevmoniyasi (asosiy guruh yoki 1 guruh) tufayli IS bilan og'rigan va simptomlarsiz o'tkir IS bilan kasallangan 50 bemor, va COVID-19 uchun ijobiy test (taqqoslash guruhi yoki 2-guruh). Qon tomirlarining og'irligi va ong NIHSS va Glasgow koma shkalasi yordamida baholandi. n-AT IgG dan, dopamin retseptorlari, serotonin, xolin, glutamat, GABA darajalari bemorlarning qon zardobida (n=110) immunoessay fermenti yordamida o'rganildi. Aytib o'tilgan guruhlardagi qon zardobi na'munalarni tahlil qilish bemorlarning qon to'plash shartlariga (5, 14 va 28-kun) muvofiq amalga oshirildi. Nazorat sifatida yoshi va jinsi bo'yicha mos keladigan 16 nafar sog'lom odamdan olingan qon zardobidan foydalanilgan.

**Natijalar:** 1-guruhda (n=80) nAbs darajasi dofamin retseptorlariga (77,9±4,4 birlik) 1,2 va 1,6 marta, serotonin (81,95 ± 3,2 birlik) - 3.2 marta. 1,2 va 1,4 marta, xolin (61,42 ± 3,6 shartli birlik) - 1,4 va 1,8 marta, glutamat (85,28 ± 4,25 shartli birlik) - 1.19 va 1,4 marta; GABA (53,3±3,3 birlik) nazorat guruhiga nisbatan 1,1 marta o'sishini ko'rsatdi.

**Xulosa.** Kasallik dinamikasida COVID-19 bilan bog'liq IS bilan kasallangan bemorlarda n-AT darajasini o'rganish COVID-19 belgilarining xilma-xilligini va koronavirus infeksiyasining uzoq muddatli oqibatlarini (COVIDdan keyingi sindromlar) yaxshi tushuntirishi mumkin o'tkir serebrovaskulyar baxtsiz hodisalarni boshdan kechirgan bemorlar.

**Калит сўзлар:** Covid-19, ишемик инсульт ўтказган беморлар, клиник-нейроиммунологик ва когнитив бузилишлар.

### SUMMARY

Neurological syndromes caused by the production of antibodies in the nervous tissue due to COVID-19 coronavirus infection are a new sphere of modern clinical neurology and are of great interest both from a theoretical and practical point of view: analysis of spontaneous autoantibodies (n-Abs) in patients with COVID-19. 19-associated ischemic stroke (IS) may be useful for solving the issues of diagnosis and treatment of neurological syndromes of COVID-19.

**The aim of the study** was to conduct a comparative analysis of the content of natural neurotropic autoantibodies in the blood serum of patients with COVID-19 associated IS in the dynamics of the disease.

**Materials and methods.** Totally 150 patients with acute first-ever IS were included consecutively, who were divided into two groups: 100 patients with IS on the background of COVID-19 pneumonia (main or 1 group) and 50 patients with IS without COVID-19 symptoms and positive test (comparison or 2 group). The stroke severity and consciousness were measured by the NIHSS and Glasgow coma scale. In blood serum of patients (n=110) were studied the levels of IgG Nabs to dopamine, serotonin, choline, glutamate, GABA by enzyme immunoassay method. The analysis of blood serum samples in these groups was performed in accordance with the timing of blood collection of patients (5th, 14th and 28th days). Serum samples of 16 healthy individuals matched by age and gender were used as control.

**Results:** In 1 group (n=80), Nabs levels increased to receptors to dopamine (77.9±4.4 CU) in 1.2 times and 1.6 times, serotonin (81.96±3.25 CU) in 1.2 and 1.4 times, choline (61.42±3.6CU) 1.4 and 1.8 times, glutamate (85,28± 4,25CU) in 1.19 and 1.4 times, GABA (82,4±12,7 CU) in 1.5 and 1.8 times, respectively, in comparison with the same parameters in 2 group and control. In 2 group (n=30), Nabs levels increased to receptors to dopamine (63,16 ±3.8 CU) in 1.3 times, serotonin (63.8 ± 2.8 CU) in 1.1 times, choline (42.23±1.8 CU) in 1.2 times, glutamate (71.26±4.0 CU) in 1.2 times, GABA (53.3±3.3CU) in 1.1 times, in comparison with control group.

**Conclusion.** The study of the level of Nabs in patients with COVID-19 associated IS in the dynamics of the disease could well explain the variety of symptoms of COVID-19 and the long-term consequences of coro-



## ВВЕДЕНИЕ

По состоянию на 2019 год в мире возникла пандемия коронавирусной инфекции В результате 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию [14]. В настоящее время во всем мире растет число пациентов с развитием COVID 19 и коагулопатией, с высокой распространенностью тромбоэмболических осложнений [2].

Известно, что различные функциональные состояния организма сопровождаются сдвигами в содержании е-АТ, связанными с изменением метаболических процессов и обеспечением физиологических норм основных эндогенных мишеней развития заболевания. Подобные исследования по анализу содержания е-АТ проводились при ишемическом [9] шизофрении и психозах [7], деменции, эпилепсией [10] болезни Альцгеймера [3,5,], хроническом алкоголизме [1], нейродегенеративных заболеваниях [11, 12] и энцефалите [13], среди других различных неврологических и психических расстройств.

**Цель исследования** заключалась в проведении сравнительного анализа содержания естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с COVID-19, ассоциированным ИИ, в динамике заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в отделениях внутренней болезни, нефрологии и гемодиализа ТашПМИ в период с 2020 по 2022 год. Формулировка диагноза COVID-19 ассоциированного ИИ осуществлялись на основании результатов эпидемиологического анамнеза, клинико-неврологического осмотра и данных лабораторно-инструментального исследования в соответствии с критериями МКБ-10 (U07.1 – U07.2), Национального руководства по неврологии и общепринятых документов (European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee, Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack, 2008), Временных методических рекомендаций Минздрава России, «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [4]. Клиническое исследование было основано на наблюдении за 110 пациентами в острой и ранней восстановительной фазе ИИ, из которых 80 получали ИИ по поводу COVID-19 пневмонии (основная группа или группа 1) и 30 пациентов с бессимптомным острым ИИ и положительными тестами на COVID-19 (группа сравнения или группа 2). Клинические исследования проводились в отделениях интенсивной терапии и неврологии специализированных инфекционных больниц Зангиота-1 и Зангиота-2 и городской клинической больницы №5 г. Ташкента. Возраст пациентов 1-й

*navirus infection (post-covid syndromes) in patients who have suffered acute cerebrovascular accidents.*

**Keywords:** Covid-19, patients with ischemic stroke, clinical-neuroimmunological and cognitive disorders

группы колебался от 41 до 89 лет (средний возраст  $68,3 \pm 9,8$  лет), 2-й группы - от 42 до 83 лет (средний возраст  $64,2 \pm 10,2$  лет).

Контрольную группу составили 16 пациентов без инсульта и COVID-19 в возрасте от 50 до 68 лет (средний возраст  $61,2 \pm 5,7$  лет) с энцефалопатией недостаточности кровообращения 1 стадии, данные которых использовались для сравнения иммунологических параметров.

Целевые пациенты: впервые возникший острый МИ, перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 в течение 1 месяца; Группа сравнения: впервые возникший острый ИИ, отсутствие клинических симптомов и положительный тест на COVID-19, отсутствие инфекции COVID-19 до начала ИИ (были включены пациенты, заболевшие ИИ до марта 2020 года).

В образцах сыворотки крови всех наблюдаемых больных ИИ, а также в образцах крови контрольной группы (n=16) количественно определялась сывороточная иммунореактивность нейротрофических аутоантител класса IgG (естественное нейротрофическое аутоантитело - е-АТ1 и его функциональный аналог - антибазисное антитело - АиАТ2), это антитело, направленные против рецепторов для дофамина Dop-P, серотонина Ser-P, холина Hol-P, глутамата Glu-P, GABA-P и вольтаж-содержащих кальциевых каналов.

Содержание нейротропных аутоантител (НААТ) определяли по методике А.Б. Полетаева с использованием стандартного твердофазного иммуноферментного анализа ELI-N-Test и одноименного тест-набора фирмы MIC Immunculus (Россия) [8, 9]. Уровень сывороточной концентрации е-АТ для каждого нейроантигена выражали в условных единицах (т.е. процентное отклонение от стандартного ИР сыворотки). Нормальные значения колебались от 80 до 140 условных единиц для иммунореактивности ААТ и от 0,8 до 1,2 для индекса иммунореактивности ААТ1/ААТ2 [6].

Результаты регистрировались в личных регистрационных карточках пациентов и вносились в электронную базу данных в программе Microsoft Excel 2010. Использовались обычные методы дисперсионной статистики. Результаты представляли в виде М (среднее значение)  $\pm$  m (ошибка) и  $\mu$  (среднее значение)  $\pm$  (стандартное отклонение). После проверки нормальности распределения данных проводился количественный анализ с использованием t-теста Стьюдента. Различия считались статистически значимыми, по крайней мере, на 95% уровне значимости ( $p < 0,05$ ). Степень корреляции между полученными показателями определяли в соответствии с уравнени-

ем регрессии путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r), учитывая силу и направление связи.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены сравнительные данные по измерению нейростимулирующего e-AT в кро-

ви субъектов с ИИ, ассоциированным с COVID-19, включая группы контроля и ИИ. Анализ образцов сыворотки крови из указанных групп проводился в соответствии со временем забора крови у пациентов (5-й день, 14-й день и 28-й день).

Таблица 1

Показатели естественных нейротропных аутоантител (M±m) в сыворотке крови у обследованных больных с ИИ (усл.ед.)

| Значения e-AT | Covid-19+ИИ (n=50) | ИИ (n=30) | Контроль (n=16) | P      |
|---------------|--------------------|-----------|-----------------|--------|
| Доф-Р         | 77,9±4,4           | 63,16±3,8 | 46,94±4,79      | <0,001 |
| Ser-Р         | 81,96±3,25         | 63,8±2,8  | 56,16±4,49      | <0,001 |
| Хол-Р         | 61,42±3,6          | 42,23±1,8 | 33,89±3,15      | <0,001 |
| Глу-Р         | 85,28±4,25         | 71,26±4,0 | 57,19±4,77      | <0,001 |
| ГАМК-Р        | 82,4±5,2           | 53,3±3,3  | 45,38±4,77      | <0,001 |
| Ca2+-каналы   | 105,08±4,0         | 87,7±3,8  | 45,5±2,5        | <0,001 |

Примечание: P-значения - значимые величины относительно контроля.

ELI-N-тест использовался для недифференцированного определения содержания e-AT в сыворотке крови для различных изоформ соответствующих рецепторов (A- и B-GABA-рецепторы, глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы, D1-D5 дофаминовые рецепторы, 5-H1-5-H7 серотониновые рецепторы и холиновые рецепторы). Оценка. Были зарегистрированы повышенные индивидуальные уровни сывороточной иммунореактивности всех e-AT к рецепторам нейротрансмиттеров. Так, титры e-AT к Dop-Р увеличились в 1,2- и 1,6 раза в первой группе (77,9 ± 4,4 условных единиц), в 1,2- и 1,4 раза к Ser-Р (81,96 ± 3,25 условных единиц), в 1,2- и 1,4 раза к Hol -Р (61,42 ± 3,6 условных единиц) в 1,4- и 1,8 раза соот-

ветственно. ME, 63,8 ± 2,8 условных единиц и 42,23 ± 1,8 условных единиц) и контроле (46,94 ± 4,79 условных единиц, 56,16 ± 4,49 условных единиц и 33,89 ± 3,15 условных единиц) (p < 0,001) (табл. 3). В то же время уровни e-AT для Dop-Р, Ser-Р и Chol-Р значительно отличались между группой 2 и контролем, в 1,3; 1,1 и 1,2 раза, соответственно (p<0,05) (рис. 3). Аномальное увеличение e-AT к лиганд-связывающим сайтам нейротрансмиттерных рецепторов указывает на соответствующие изменения в нейрональной системе. В частности, Hol-Р участвует в регуляции вегетативной функции, а также когнитивной функции и памяти.

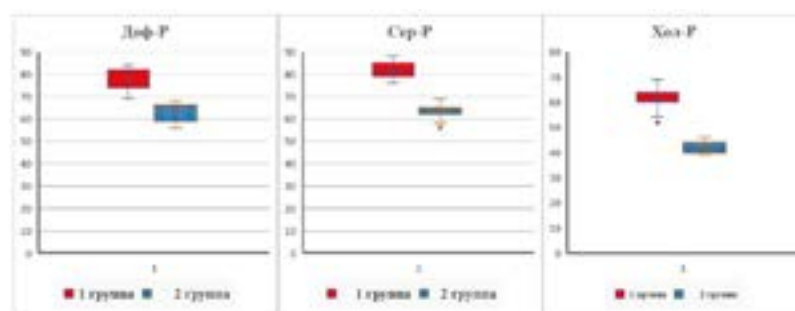


Рис. 1. Сравнение аутоантител к дофаминовым (Dop-Р), серотониновым (Ser-Р) и холиновым рецепторам (Hol-Р) в сыворотке крови обследуемых (условные единицы).

Медиаторами физиологических процессов возбуждения и торможения, как известно, являются глутамат (Glutamate) и γ-аминоасляная кислота (GABA). Именно эти аминокислоты обеспечивают жидкую связь между иммунной и нейроэндокринной системами и мозгом [12,1]. Эти биомолекулы наиболее важны в формировании стрессовой реакции организма, передаче болевых импульсов, а также отвечают за полноценное дыхание, поддержание памяти, способность к обучению и т.д. [1,9]. Иммуноанализ показал, что уровни e-AT для Glu-R и GABA-R у па-

циентов с ИИ были значительно повышены по сравнению с показателями, полученными в контроле: в 1,19- и 1,4 раза для Glu-R (85,28 ± 4,25 ед.), в 1,5 раза для GABA-Р (82,4 ± 5,2 ед.) и GABA -Ацидаза (ГАМК-Р) была увеличена в 1,5 раза, а для АИ, связанного с COVID-19, в 1,5 и 2 раза. ) в 1,5- и 1,8 раза по сравнению с соответствующими значениями в группе 2 (71,26±4,0 и 53,3±3,3 канд.ед., соответственно) и контроле (57,19±4,77 и 45,38±4,77 канд. ед., соответственно) (p<0,001) (табл. 3). В то же время, количество e-AT относительно Glu-R и GABA-Р в

группе 2 значительно превышало контрольные значения в 1,2- и 1,1 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 4) Повышенное содержание e-AT относительно Glu-R и GABA-P свидетельствует о нарушениях процессов

возбуждения и торможения в нервной системе. указывает на нарушение процессов возбуждения и торможения в нервной системе.

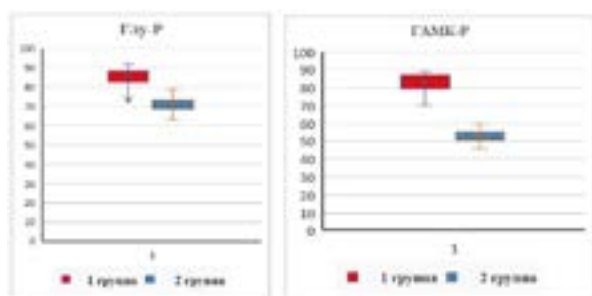


Рис.2. Сравнительное содержание аутоантител к глутаматным (Глу-Р) и ГАМК рецепторам (ГАМК-Р) (усл.ед.).

Результаты показали значительное увеличение e-AT к белку вольтаж-генерируемых кальциевых каналов ( $Ca^{2+}$  каналов) у пациентов с ИИ, что свидетельствует о нарушении нервно-мышечной проводимости. Более того, уровень e-AT в первой группе ( $105,08 \pm 4,0$  единиц) был в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем во второй группе ( $87,5 \pm 3,9$  единиц) и в 2,31 раза

( $p < 0,05$ ) выше, чем в контрольной группе ( $45,5 \pm 2,5$  единиц) (Таблица 3). Во второй группе уровень e-AT к  $Ca^{2+}$  каналам увеличился в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем (рис. 5). Предположительно, это связано с нарушением синаптической передачи при инсульте, особенно на фоне COVID-19.

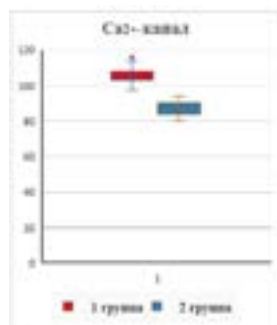
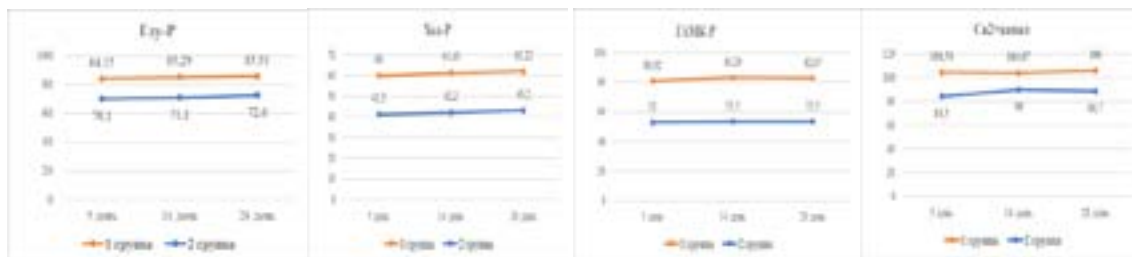
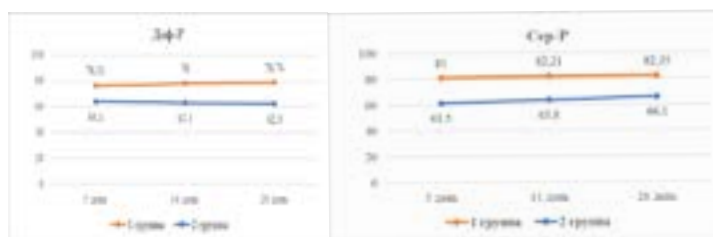


Рис. 3. Сравнительное содержание аутоантител к белку вольтажзависимых кальциевых каналов (усл.ед.).



## ВЫВОДЫ

1. Выявлены различия в сывороточных уровнях естественно возникающих нейростимулирующих аутоантител у пациентов с ишемическим инсультом,

ассоциированным с COVID-19, по сравнению с пациентами с КИ без COVID-19; у пациентов с ИИ при пневмонии COVID-19 повышена продукция сывороточных аутоантител против рецепторов нейромеди-

аторов и было установлено, что это связано с ухудшением течения ИИ и может считаться предиктором неблагоприятного исхода заболевания.

2. Доказательства наличия нейротропных антител естественного происхождения могут расширить наше нынешнее понимание дисрегуляторных механизмов нейроиммунных взаимодействий при COVID-19 и послужить основой для разработки дополнительных иммунотерапевтических методов лечения этого заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева М.И. Естественные нейротропные аутоантитела к нейрорецепторам при хронической алкогольной интоксикации // Вестник ТМА. – 2019. – №2. – С. 50-53.
2. Алферова В., Гехт Б., Полетаев А.Б., Абросимова А.А., Беликова Л.П., Чумакова А.А., Николаева Т.Я., Гусев Е.И. Нейротропные естественные аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 56-60.
3. Горбатов В.Ю., Фомина В.Г., Давыдова Т.В. Влияние антител к глутамату на память крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера // Нейроиммунология. – 2009. – Т. 8. – №1. – С. 26-27.
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10, утверждены Минздравом России, 08.02.202152.
5. Давыдова Т.В., Воскресенская Н.И., Горбатов В.Ю., Фомина В.Г., Доронина О.А., Максимова И.В. Особенности образования аутоантител к глутамату при деменциях альцгеймеровского типа // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 147. – № 4. – С. 385-387.
6. Мягкова М.А., Петроченко С.Н., Орлова Е.А. Анализ естественных антител к глутамату и ГАМК для оценки тренировочного процесса спортсмена // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27984> ,
7. Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса // Доктор Ру. – 2020. – №19 (4). – С. 43-49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49
8. Полетаев А.Б. Иммунология и иммунопатология. М.: МИА; 2008.–207 с.
9. Полетаев А.Б., Алферова В.В., Абросимова А.А., Комиссарова И.А., Соколов М.А., Гусев Е.И. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы // Нейроиммунология. – 2003. – №1 (1). – С. 11-17.
10. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 111-115. ,
11. Arino H., Gresa-Arribas N., Blanco Y. et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: Immunologic profile and long-term effect of immunotherapy // JAMA Neurol. – 2014. – Vol. 71. – P. 1009-1016. [23-17]. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation products (RAGE) // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279 (7). – P. 5059-5065. doi: 10.1074/jbc.M310124200
12. Boronat A., Sabater L., Saiz A. et al. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders // Neurology. – 2011. – Vol. 76. – P. 795-800.
13. Wąsik N., Sokół B., Hołysz M., Mańko W., Juszkat R., Jagodziński P.P., Jankowski R. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // Acta Neurochir. (Wien). – 2020. – Vol. 162 (3). – P. 545-552. doi: 10.1007/s00701-019-04185-9. ,
14. World Health Organization Coronavirus Dashboard: <https://covid19.who.int/>, электронный ресурс, дата доступа 09.08.2022.

УДК 666.221.45:591.436.2:369.212:648.181.13

## СВЯЗЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ COVID-19

Тагаева Х.Д., Абдурахманов М.М., Абдурахманов З.М.  
Бухарский государственный медицинский институт

### XULOSA

**Tadqiqot maqsadi.** Og'ir COVID-19 ning alkogolsiz yog'li jigar kasalligi (AYJK) bilan bog'liqligini aniqlash.

**Material va usullar.** Kompyuter tomografiyasi yordamida aniqlangan AYJK mavjudligi yoki yo'qligiga qarab ikki guruhga bo'lingan COVID-19 bilan kasallangan 105 bemorda retrospektiv tadqiqot o'tkazildi.

**Natijalar.** AYJK tadqiqot asosiy guruhining 55/105 (52,4%) da aniqlangan. AYJK bilan og'irgan bemorlarda COVID-19 og'ir formasi (30/55; 54,5%) AYJK bilan xastalanmagan bemorlarga nisbatan ko'proq kechgan (7/50; 14,0%) ( $p < 0,001$ ). Ko'p logistik regressiya tahlili shuni ko'rsatdiki, AYJK bilan og'irgan bemorlarda og'ir COVID-19 rivojlanish xavfi yuqori (ko'rsatkichlar nisbati 4,13, 95% ishonch oralig'i: 1,85-14,85,  $p = 0,002$ ).

**Xulosa.** AYJK jinsi va metabolik sindrom (MS) mavjudligidan qat'i nazar, COVID-19 og'ir formasini rivojlanish xavfini tug'diradi. Bundan tashqari, semizlik, arterial gipertenziya va MS ham COVID-19 og'ir formasi bilan to'gridan to'g'ri bog'liqligi mavjud.

**Kalit so'zlar:** COVID-19, alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, metabolik sindrom.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) быстро растет параллельно с резким ростом ожирения, сахарного диабета и быстро становится наиболее распространенной причиной заболеваний печени в западных странах [5]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что ожирение, как и другие компоненты метаболического синдрома (МС), могут усугублять течение COVID-19, в основном респираторные проявления и осложнения заболевания [8]. НАЖБП, являясь печеночным проявлением МС представляет собой спектр таких заболеваний как гепатоцеллюлярный стеатоз, стеатогепатит и фиброз, также необратимый цирроз печени [4, 15]. Недавно сообщалось о прямой связи НАЖБП с возникновением инфекции, в том числе с более тяжелыми инфекциями, такими как внебольничная пневмония [10, 13]. Тем не менее, мало известно о том, что пациенты с НАЖБП также более склонны к более тяжелому течению заболевания COVID-19. По данным литературы, нарушение функции печени встречается нередко у больных с тяжелой степенью COVID-19, у которых в 16–53% случаев выявлено повышение показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) [3]. Помимо умеренного повышения показателей АСТ и АЛТ, дисфункция

### SUMMARY

**The aim of the study.** To identify the association of severe COVID-19 with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Material and methods.** 105 patients with COVID-19 were enrolled in retrospective study, who were divided into two groups depending on the presence or absence of NAFLD according to computed tomography.

**Results.** NAFLD was detected in 55/105 (52,4%) of the study group. Patients with NAFLD experienced severe COVID-19 more frequently (30/55; 54,5%) compared to patients without NAFLD (7/50; 14,0%) ( $p < 0,001$ ). Multiple logistic regression analysis showed that patients with NAFLD had a high risk of experiencing severe COVID-19 (odds ratio 4,13, 95% confidence interval: 1,85-14,85,  $p = 0,002$ ).

**Conclusion.** NAFLD poses a high risk of developing severe COVID-19 regardless of gender and the presence of metabolic syndrome (MS). Moreover, obesity, hypertension, and MS were also significantly associated with severe COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome.

печени при COVID-19 сопровождается умеренным повышением концентрации общего билирубина в крови [2]. Тем не менее НАЖБП нередко исключается при госпитализации пациентов данной категории из-за частого бессимптомного течения и неприменения современных КТ исследований [1].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление взаимосвязи тяжелой степени COVID-19 с НАЖБП.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 55 больных с COVID-19 и сопутствующей патологией – НАЖБП, средний возраст которых составил  $61,1 \pm 11,1$  лет. Группу сравнения составили 50 больных с COVID-19 без НАЖБП (средний возраст  $62,4 \pm 11,7$ ). Все пациенты были пролечены в Бухарской областной инфекционной больнице. Критерием исключения были пациенты с вторичными причинами НАЖБП (алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит, холестатическое заболевание печени и метаболическое/генетическое заболевание печени).

Положительный результат образцов ротоглотки и носовых мазков на COVID-19 определяли как положительный результат ПЦР-анализа с обратной транс-

криптазой в режиме реального времени.

Пациенты, которые соответствовали любому из следующих критериев, считались имеющими тяжелое течение COVID-19: респираторный дистресс ( $\geq 24$  вдохов в минуту), сатурация кислорода  $\leq 90\%$  в состоянии покоя, артериальное парциальное давление кислорода  $P_{aO_2}$ /фракция вдыхаемого кислорода ( $F_iO_2$ )  $\leq 300$  мм рт.ст, объем поражения легочной ткани по данным КТ грудной клетки 50%-75% (КТ-3/КТ-4).

Все пациенты, перенесшие компьютерную томографию во время текущей госпитализации, были обследованы на НАЖБП путем ревизии визуализирующего исследования (компьютерная томография) и впоследствии диагностированы как НАЖБП в соответствии с новым определением метаболически ассоциированной жировой болезни печени, согласно международному консенсусу экспертов от 2020 года [10]. Также были включены пациенты, которым не выполнялась КТ во время госпитализации и у которых в анамнезе был установлен диагноз НАЖБП.

Исследуемая популяция была разделена на две группы: в первую группу вошли 55 (52,4%) пациентов с COVID-9, у которых установлен НАЖБП, а во вторую - контрольную группу, вошли 50 (47,6%) пациентов с COVID-9 без наличия НАЖБП.

У всех пациентов были изучены данные по общей характеристике и выполнены следующие лабораторные методы: демографические данные (возраст, пол, ИМТ), наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, хроническая

почечная недостаточность, курение); лабораторные анализы: уровень АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего билирубина, амилазы и С-реактивного белка в крови.

Текущее исследование получило этическое одобрение этического комитета клиники. Информированное согласие было отклонено из-за ретроспективного неинтервенционного дизайна исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе НАЖБП у 31 пациента (56,3%) диагноз НАЖБП был поставлен с помощью компьютерной томографии, выполненной во время госпитализации в соответствии с новым определением метаболически ассоциированной жировой болезни печени и в остальных 24 случаях (43,7%) – данный диагноз был поставлен по данным анамнеза.

По данным исходных характеристик пациентов, пациенты с НАЖБП статистически больше страдали ожирением ( $p=0,015$ ), артериальной гипертензией ( $p=0,028$ ), сахарным диабетом 2 типа ( $p=0,03$ ), метаболическим синдромом ( $p=0,015$ ) с более высоким уровнем гликированного гемоглобина ( $p=0,036$ ), ферментов функции печени в сыворотке крови, а также с частой дислипидемией и более низким количеством лимфоцитов ( $p=0,036$ ), по сравнению с группой без НАЖБП. Кроме того, у пациентов с НАЖБП было установлено более частое тяжелое течение COVID-19 по сравнению с пациентами без НАЖБП (34,5% против 18,0%;  $p=0,001$ , соответственно). Исходные характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика пациентов, n (%) или сред±СО

| Показатели                    | Общее количество (n=105) | Группа с НАЖБП (n=55) | Группа без НАЖБП (n=50) | p     |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------|
| Возраст, лет                  | 58,2±14,4                | 61,1±11,1             | 62,4±11,7               | 0,270 |
| Женский пол, (%)              | 68 (64,7)                | 38 (69,1)             | 30 (60,0)               | 0,048 |
| Индекс массы тела             | 27,2±2,8                 | 30,6±2,64             | 25,9±4,8                | 0,015 |
| Артериальная гипертензия, (%) | 58 (55,2)                | 36 (65,4)             | 22 (44,0)               | 0,028 |
| Сахарный диабет, (%)          | 35 (33,3)                | 29,27±4,13            | 31,37±5,04              | 0,03  |
| Метаболический синдром, (%)   | 25 (23,8)                | 25 (45,4)             | 12 (24,0)               | 0,015 |
| Курение, (%)                  | 19 (18,1)                | 15 (27,7)             | 11 (22,0)               | 0,047 |
| СРБ, мг/л                     | 2,3±1,9                  | 5,1±1,3               | 2,7±1,1                 | 0,025 |
| HbA1c, %                      | 6,2±0,8                  | 7,0±0,9               | 6,4±0,3                 | 0,036 |
| Триглицериды, ммоль/л         | 1,8±5,4                  | 2,1±0,2               | 1,68±0,4                | 0,031 |
| ЛПНП, ммоль/л                 | 1,3±0,5                  | 1,4±0,2               | 1,1±0,3                 | 0,045 |
| ЛПВП, ммоль/л                 | 0,8±0,1                  | 0,4±0,1               | 0,8±0,2                 | 0,024 |
| АСТ, ед/л                     | 128,4±21,4               | 158,5±18,8            | 132,4±28,6              | 0,038 |
| АЛТ, ед/л                     | 132,7±19,3               | 153,7±19,7            | 138,3±21,2              | 0,025 |
| Лимфопения, %                 | 17 (16,2)                | 11 (20,0)             | 6 (12,0)                | 0,036 |
| Тяжелое течение COVID-19      | 28 (26,6)                | 19 (34,5)             | 9 (18,0)                | 0,001 |

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; СРБ – с-реактивный белок; HbA1c – гликированный гемоглобин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; COVID-19 – коронавирусная болезнь-19.

В нашей исследуемой когорте было 68 пациентов (64,7%) с нетяжелым течением COVID-19 и 37

(35,3%) пациентов с тяжелым течением данного вирусного заболевания. Пациенты с тяжелой формой

COVID-19 больше страдали ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>) 89,3% против 42,8% (p=0,031); чаще являются активными курильщиками 64,3% против 14,3% (p=0,001), соответственно. Они также демонстрировали более высокие концентрации СРБ 4,8±1,4 мг/л против 1,3±1,2 мг/л (p=0,002), более высокие уровни

АСТ 143,3±16,7 ед/л против 82,3±22,1 ед/л (p<0,001), АЛТ 98,2±18,4 ед/л против 69,5±21,2 ед/л (p<0,001), ГГТ 158,6±48,7 ед/л против 110,6±44,6 ед/л (p=0,005) и более низкое количество лимфоцитов 1,2±0,8\*10<sup>9</sup>/л против 1,5±0,9\*10<sup>9</sup>/л (p=0,004) (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия тяжелой степени COVID-19, n (%) или сред±СО**

| Показатели                               | Тяжелая степень COVID-19 (n=37) | Нетяжелая степень COVID-19 (n=68) | p     |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Возраст, лет                             | 59,8±12,4                       | 60,2±10,4                         | 0,340 |
| Ожирение (ИМТ >30 kg/m <sup>2</sup> ), % | 25 (89,3)                       | 33 (42,8)                         | 0,031 |
| Артериальная гипертензия, (%)            | 24 (85,7)                       | 39 (50,6)                         | 0,004 |
| Сахарный диабет, (%)                     | 29,27±4,13                      | 31,37±5,04                        | 0,03  |
| Метаболический синдром, (%)              | 19 (67,8)                       | 15 (19,5)                         | 0,005 |
| Активное курение, (%)                    | 18 (64,3)                       | 11 (14,3)                         | 0,001 |
| СРБ, мг/л                                | 4,8±1,4                         | 1,3±1,2                           | 0,002 |
| НbA1c, %                                 | 7,2±0,8                         | 6,2±0,7                           | 0,048 |
| АСТ, ед/л                                | 143,3±16,7                      | 82,3±22,1                         | 0,001 |
| АЛТ, ед/л                                | 98,2±18,4                       | 69,5±21,2                         | 0,002 |
| ГГТ, ед/л                                | 158,6±48,7                      | 110,6±44,6                        | 0,005 |
| Лимфоциты *10 <sup>9</sup> /л            | 1,2±0,8                         | 1,5±0,9                           | 0,004 |

Примечание: COVID-19 – коронавирусная болезнь-19; СРБ – с-реактивный белок; НbA1c – гликированный гемоглобин; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

Исходя из данных множественной логистической регрессии с целью изучения взаимосвязи между НАЖБП и степенью тяжести COVID-19, выявлено, что пациенты с НАЖБП с большей вероятностью имели тяжелое течение заболевания COVID-19 [отношение шансов (ОШ) 4,13 (1,85-14,85; 95% доверительный интервал (ДИ)), p=0,002].

Многовариантный логистический регрессионный анализ предикторов тяжелой степени COVID-19

Были рассчитаны адаптированные ОШ (на возраст, курение, ИМТ и компоненты МС для НАЖБП у обоих полов (табл. 3). При этом логистический регрессионный анализ показывает, что НАЖБП – муж-

чины: ОШ 3,18, (3,10-3,69, 95% ДИ, p=0,004; женщины: ОШ 4,17 (4,08- 4,58; 95% ДИ, p=0,001); ожирение – мужчины: ОШ 2,58 (2,08-2,98; 95% ДИ, p=0,002), женщины: ОШ 3,49 (2,87-4,11; 95% ДИ, p=0,015); метаболический синдром – мужчины: ОШ 3,18 (3,0-3,48; 95% ДИ, p=0,004), женщины: ОШ 3,54 (3,29-3,87; 95% ДИ, p=0,003); сахарный диабет – мужчины: ОШ 1,32 (0,6-2,91; 95% ДИ, p=0,02), женщины: ОШ 0,95 (0,84-1,09; 95% ДИ, p=0,04); курение – мужчины: ОШ 9,94 (3,16-31,22; 95% ДИ, p<0,001), женщины: ОШ 11,37 (4,36-29,63; 95% ДИ, p=0,07)) были связаны с тяжелой формой COVID-19.

Таблица 3

**Предикторы тяжелой степени COVID-19 в зависимости от пола**

| Параметры              | Мужчины ОШ (95% ДИ) | p      | Женщины ОШ (95% ДИ) | p     |
|------------------------|---------------------|--------|---------------------|-------|
| НАЖБП                  | 3,18 (3,10-3,69)    | 0,004  | 4,17 (4,08-4,58)    | 0,001 |
| Ожирение               | 2,58 (2,08-2,98)    | 0,002  | 3,49 (2,87-4,11)    | 0,015 |
| Метаболический синдром | 3,18 (3,0-3,48)     | 0,004  | 3,54 (3,29-3,87)    | 0,003 |
| Сахарный диабет        | 1,32 (0,6-2,91)     | 0,02   | 0,95 (0,84-1,09)    | 0,04  |
| Курение                | 9,94 (3,16-31,22)   | <0,001 | 11,37 (4,36-29,63)  | 0,07  |

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Полученные нами результаты исследования перекликаются с результатами исследований ряда авторов касательно существующей статистически значимой связи между НАЖБП и тяжестью течения COVID-19 [17]. Однако, в упомянутых исследованиях внимание было сосредоточено на ожирении и пациентах с жировой болезнью печени, ассоциированной с метаболическим синдромом, в то время как

наше исследование показало связь между тяжестью COVID-19 и НАЖБП независимо от наличия МС и/или его компонентов.

Ранее опубликованные данные также свидетельствовали о том, что пациенты, страдающие ожирением и НАЖБП, подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19 по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением [8, 17], но так-

же и НАЖБП при отсутствии ожирения и/или МС по-прежнему играет роль значительного фактора риска обострения или тяжелого течения COVID-19.

Наше исследование было разработано для оценки возможной связи между НАЖБП и тяжестью течения COVID-19, а также других компонентов МС, которые могут коррелировать с тяжестью течения COVID-19. Как уже отмечалось, ранее опубликованные данные сообщали, что НАЖБП тесно связана с несколькими компонентами МС [18] и представляет собой печеночное проявление МС. Все компоненты МС, в основном ожирение, а также гипертония и диабет, были связаны с тяжелым течением COVID-19 [11], поскольку у пациентов с НАЖБП были худшие параметры МС с более высокой распространенностью МС [18].

Также мы оценили ОШ наличия НАЖБП в отношении степени тяжести COVID-19 в зависимости от пола. По нашим данным стало очевидно, что женщины с НАЖБП имеют повышенный риск развития тяжелого течения COVID-19, чем мужчины.

Согласно данным литературы, связь между тяжестью течения COVID-19 и НАЖБП как таковой независимо от наличия МС составляет от 14,8 до 53% [14]. В данном исследовании распространенность тяжелой формы COVID-19 среди пациентов с НАЖБП встречается чаще, чем у пациентов без НАЖБП, 49,1% против 20,0% ( $p < 0,04$ ). Более того, эта ассоциация сохранялась даже после полной корректировки групп в отношении сопоставимости.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Основным ограничением является ретроспективный характер исследования. Во-вторых, небольшое количество пациентов с COVID-19 прошли компьютерную томографию для диагностики НАЖБП.

#### ВЫВОДЫ

1. Пациенты с НАЖБП имеют повышенный риск прогрессии тяжелого течения COVID-19 у обоих полов, особенно у женщин.

2. НАЖБП, ожирение, артериальная гипертония и МС в значительной степени были связаны с тяжелым течением COVID-19.

3. Потенциальную роль компонентов НАЖБП и МС в развитии тяжелого течения COVID-19 еще предстоит выяснить в ходе больших проспективных исследований в ближайшем будущем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 3. – С. 26–36.
2. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Губернаторова Е.Е., Уварова О.В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. – 2020.

– 5 (приложение): 1–48.

3. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы поражения печени COVID-19. Медицинский алфавит. № 19/2020. Коморбидные состояния. (1) 39–45.
4. Abd El-Kader S.M., El-Den Ashmawy E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management // World J Hepatol. – 2015. – 7: 846–858.
5. Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease review: diagnosis, treatment, and outcomes // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2015. – 13: 2062–2070.
6. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv. – 2020.
7. Cheong J. et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID19 // Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. – 2020. – 26(5): 226–232.
8. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity // Diabetes Care. – 2020. – 43: 72–74.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. – 2020. – 382: 1708–1720.
10. Lee C.H., Choi S.H., Chung G.E., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with decreased lung function // Liver Int. – 2018. – 38: 2091–2100.
11. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // Clin Res Cardiol. – 2020. – 109: 531–538.
12. Lloyd-Jones G., Molayem S., Pontes C.C., et al. The COVID-19 Pathway: A Proposed Oral-Vascular-Pulmonary Route of SARS-CoV-2 Infection and the Importance of Oral Healthcare Measures // J Oral Med and Dent Res. – 2021. – 2(1):1-25.
13. Nseir W.B., Mograbi J.M., Amara A.E., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and 30-day all-cause mortality in adult patients with community-acquired pneumonia // QJM. – 2019. – 112: 95–99.
14. Yanlan Xu, Xinyu Yang, Hua Bian, Mingfeng Xia. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease and coronavirus disease 2019: clinical relationship and current management // Lipids in Health and Disease. – 2021. – 20:126. 1-11.
15. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe // Hepatology. – 2016. – 64: 1577–1586.
16. Wu J. et al. Liver diseases in COVID19: Etiology, treatment and prognosis // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – 26(19): 2286.
17. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease // Metabolism. – 2020. – 108: 154244.



18. Zou Z.Y., Wong V.W., Fan J.G. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: Meta-analytic assessment of prevalence,

genetic, metabolic and histological profiles // J Dig Dis. – 2020. – 21(7): 372-384.

УДК:616.36-002.14: 616.36-004-022: 616.34-018

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Файзуллаев Х.Н.<sup>1</sup>, Камалов З.С.<sup>2</sup>, Байжанов А.К.<sup>1</sup>, Хикматуллаева А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

### XULOSA

**Maqsad.** Keng qamrovli klinik va laboratoriya tekshiruv asosida virus etiologiyali jigar sirrozi (JC)ga qiyosiy tavsif berish.

**Material va usullar.** Virus etiologiyali sirroz tashhisi qo'yilgan 120 nafar bemor tekshirildi. JC umumiy klinik, biokimyoviy usullar, ferment immunjavob, polimeraza zanjir reaksiyasi va ultratovush natijalari bilan tashxis qo'yilgan.

**Natijalar.** Bir nechta gepatotrop viruslar (aralash HBV+HCV va HBV+HDV) tomonidan qo'zg'atilgan sirroz kasallikning sub'ektiv va ob'ektiv ko'rinishlarining ko'payishi, gematologik va biokimyoviy nojo'ya ta'sirlarning kuchayishi, jigar to'qimasini morfologik tekshiruv vaqtida gepatobiopsiya namunalari nekroyalliglanish faollikning kuchayishi bilan tavsiflanadi. Yashirin gepatit B natijasida sirrozli bemorlarda yorqin klinik belgilar va laboratoriya faoliyatining yo'qligi e'tiborni tortdi.

**Xulosa:** Bir nechta gepatotrop viruslar (aralash HBV + HCV va HBV + HDV) tomonidan boshlangan yuqumli jarayon eng noqulay klinik sindromlar bilan tavsiflanadi va sirrozli bemorlarda kasallikning prognozini belgilaydi.

**Kalit so'zlar:** virus etiologiyali jigar sirrozi, yashirin gepatit, klinika, laboratoriya tekshiruvlari.

Вирусные гепатиты занимают третье место среди инфекционных заболеваний по обширности распространения наносимому ущербу для здоровья населения и экономическим потерям [1]. В этиологической структуре циррозов печени (ЦП) ведущую роль играют гепатотропные вирусы. Парентеральные вирусные гепатиты В (ВГВ) и С (ВГС), благодаря их широкому распространению, существенному омоложению основных групп больных, тяжелому течению и формированию хронических форм с развитием цирроза и рака печени, представляют собой серьезную медико-социальную проблему [4]. В 2000 г. в мире было зарегистрировано 350 миллионов случаев

### SUMMARY

**Objective.** Based on a comprehensive clinical and laboratory examination, to present a comparative description of viral etiology liver cirrhosis.

**Material and methods.** 120 patients diagnosed with cirrhosis of viral etiology were examined. LC (Liver cirrhosis) was diagnosed by general clinical, biochemical methods, enzyme immunoassay, polymerase chain reaction and ultrasound scanning results.

**Results.** Cirrhosis initiated by several hepatotropic viruses (mixed HBV+HCV and HBV+HDV) is characterized by an increase in the frequency of subjective and objective manifestations of the disease, an increase in haematological and biochemical side effects, an increase in necroinflammatory activity in the liver tissue during morphological examination in the hepatobiopate. The absence of vivid clinical symptoms and laboratory activity in cirrhosis patients as a result of occult hepatitis B was attracted attention.

**Conclusions.** The infectious process initiated by several hepatotropic viruses (mixed HBV + HCV and HBV + HDV) was characterized by the most unfavourable clinical syndromes and determines the prognosis of the disease in patients with cirrhosis.

**Keywords:** liver cirrhosis of viral etiology, occult hepatitis, clinic, laboratory tests.

хронического носительства ВГВ, и его распространение продолжается. Частота встречаемости острой HCV-инфекции (Hepatitis virus C) в мире составляет примерно 35 тыс. случаев в год. По данным различных авторов хронический гепатит С (ХГС) трансформируется в цирроз печени в 20-60 % случаев [3, 5, 6, 7]. По результатам исследований, проведенных в различных гепатологических центрах мира, HCV-инфекция на стадии цирроза печени выявлялась у 17-46 % больных при первичном обследовании [2].

**Цель исследования:** дать сравнительную характеристику циррозам печени вирусной этиологии на основании комплексного клинико-лабораторного

обследования.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели нами обследовано 120 пациентов с диагнозом ЦП вирусной этиологии, получавшие стационарное лечение в отделении реанимации интенсивной терапии НИИ вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ. Из них 68 (56,7%) мужчин и 52 (43,3%) женщин в возрасте от 17 до 63 лет.

Для идентификации вирусов HBV, HCV, HDV проводился ИФА крови (Rayto Rt-2100c, Китай) на HBsAg, анти-HBs с тест-системами InTecHBsAg («Insep», Россия). Идентификация анти-HCV выполнялась с применением тест-системы Rapid Anti-HCV производства (Россия). Подтверждение HDV осуществлялось с помощью тест-системы «ИФА-АНТИ-HDV» и ИФА-АНТИ-HDV-М» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Методом ПЦР проводилось выявление генома HCV (РНК) HBV (ДНК) и HDV (РНК). Тест-система «Ампли Сенс-FRT» применялась для качественной детекции генома, а для количественной – «Ампли Сенс-монитор-FRT» ЦНИИЭ (Россия).

Общеклинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе, который включал определение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ. Общий анализ мочи выполняли на автоматическом анализаторе методом сухой химии, изучали относительную плотность мочи, реакцию, наличие белка, сахара, ацетоновых

тел, уробилина и желчных пигментов. Микроскопия мочевого осадка оценивала наличие эритроцитов, лейкоцитов, солей, цилиндров и эпителия мочевыделительных путей. Биохимическое исследование крови проводили на биохимическом анализаторе ВА-88А (Mindray, Китай), определяя содержание билирубина, холестерина, общего белка, альбуминов, глобулинов, мочевины, креатинина, глюкозы, сывороточного железа и натрия, активность АЛТ, ЩФ, ГГТП, амилазы, ПТИ. Для оценки размеров и структуры печени, селезенки, поджелудочной железы, оценки состояния желчевыделительной системы и вен портальной системы использовали ультразвуковой сканер ClearVue 350 фирмы PHILIPS (Нидерланды), совмещенный с доплеровским флуориметром и работающий в реальном масштабе времени с секторным датчиком 3,5 МГц.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием методов вариационной параметрической и непараметрической статистики. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были распределены в зависимости от стадии компенсации по классификации тяжести циррозов печени по системе *Чайлд-Пью* (таблица 1).

Таблица 1

#### Распределение пациентов в зависимости от стадии компенсации по прогностической системе *Чайлд-Пью*

| Классы | HCV        | HBV        | HBV + HCV | HBV + HDV  | Оккультный гепатит В |
|--------|------------|------------|-----------|------------|----------------------|
| А      | 30 (66,6%) | 10 (66,7%) | 6 (54,5%) | 20 (57,1%) | 4 (28,6%)            |
| В      | 12 (26,7%) | 3 (20,0%)  | 3 (27,3%) | 10 (28,6%) | 7 (50,0%)            |
| С      | 3 (6,70%)  | 2 (13,3%)  | 2 (18,2%) | 5 (14,3%)  | 3 (21,4%)            |

В группе больных с HCV ЦП (больные HCV с циррозом печени) проявление симптомов астеновегетативного синдрома являлись ведущими и отмечались у большинства больных (25 человек) этой груп-

пы. Пациентов с преобладанием диспепсического синдрома было 9 человек. Отечно-асцитический синдром диагностирован у 1, геморрагический синдром у 2 больных (таблица 2).

Таблица 2

#### Распределение пациентов в зависимости от преобладания ведущего клинического синдрома

| Классы                      | HCV        | HBV       | HBV + HCV | HBV + HDV | Оккультный гепатит В |
|-----------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|
| Астено-вегетативный синдром | 25 (55,6%) | 2 (13,3%) | 1 (9,10%) | 5 (57,1%) | -                    |
| Диспепсический синдром      | 9 (20,0%)  | 5 (33,3%) | -         | 3 (8,60%) | 4 (28,6%)            |
| Отечно-асцитический синдром | 1 (2,23%)  | 2 (13,3%) | 1 (9,10%) | 9 (25,7%) | 1 (7,15%)            |
| Геморрагический синдром     | 2 (4,45%)  | 1 (6,67%) | 3 (27,3%) | 6 (17,1%) | 2 (14,3%)            |

Распределение пациентов с HBV ЦП (больные HBV с циррозом печени) показало, что в данной группе преимущественно больше диагностировался диспепсический синдром (5 человек). Из таблицы 2 видно, что астеновегетативный синдром у обследованных пациентов с циррозом печени отмечался у 2

больных, отечно-асцитический синдром у 2 больных, геморрагический синдром у 1 пациента.

Результаты группировки в основные клинические синдромы больных с микст-HBV+HCV и HBV+HDVЦП показали, что в группе с микст-HBV+HCV наиболее часто регистрировался гемор-

рагический синдром, а у больных HBV+HDV ЦП - отечно-асцитический синдром. Так же у больных с микст-HBV+HDV ЦП встречался геморрагический синдром (6 человек), а в группе больных с микст-HBV+HCV ЦП встречался геморрагический синдром (3 человека). ЦП в результате оккультного гепатита В наиболее часто сопровождался диспепсический синдром (4 человека).

Таким образом, инфекционный процесс, инициируемый комбинацией нескольких гепатотропных вирусов (микст-HBV+HCV и HBV+HDV), характеризуются наиболее неблагоприятными клиническими синдромами и определяют прогноз у больных ЦП.

По данным эндоскопического осмотра пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у больных вирусными ЦП с высокой частотой наблюдался поверхностный антральный гастрит. Признаки поражения слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки нарастали в зависимости от стадии компенсации заболевания. При эндоскопическом исследовании больных вирусными ЦП варикозное расширение вен пищевода мы наблюдали в 53,3%. Степень варикозного расширения вен пищевода (ВРВП)

определяли согласно классификации К.Ж.Раquet. Эндоскопическое выявление ВРВП у больных HCV ЦП составила 60,0%. Эндоскопические признаки ВРВП I степени зарегистрированы у 15 (33,3%), II степени - у 10 (22,2%) и III степени - у 2 (4,45%) пациентов с HCV ЦП.

Эндоскопическое выявление ВРВП у больных HBV ЦП составила 46,7%. ВРВП I степени зарегистрированы у 4(26,7%), II степени - у 2 (13,3%) и III степени - у 1 (6,67%) пациентов с HBV ЦП.

Эндоскопическая картина ВРВП наблюдалась у 45,4% больных HBV+HCV ЦП. В данной группе во всех случаях выявлены эндоскопические изменения, соответствующие первой степени ВРВП. В группе больных HBV+HDV ЦП ЭФГДС в 65,7% позволила выявить ВРВП. Изменения соответствующие I степени ВРВП зарегистрированы у 11 (31,4%), II степени - у 10 (28,6%) и III степени - у 2 (5,72%) пациентов с HBV+HDV циррозом печени. Наличие варикозного расширения вен пищевода в группе больных ЦП в результате оккультного гепатита В наблюдалась в 14,3% случаях.

Таблица 3

Основные жалобы больных в зависимости от этиологической структуры ЦП

| Жалобы                                     | HCV           | HBV           | HBV + HCV    | HBV + HDV     | Оккультный гепатит В |
|--|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|
| Общая слабость                             | 38<br>(84,4%) | 10<br>(66,6%) | 7<br>(63,6%) | 25 (71,4%)    | 7 (50,0%)            |
| Утомляемость                               | 38<br>(84,4%) | 10<br>(66,6%) | 7 (63,6%)    | 25 (71,4%)    | 7<br>(50,0%)         |
| Тошнота                                    | 35<br>(77,7%) | 9<br>(60,0%)  | 7<br>(63,6%) | 23 (65,7%)    | 3<br>(21,4%)         |
| Эпизоды рвоты                              | 24<br>(53,3%) | 9<br>(60,0%)  | 4<br>(36,3%) | 18 (51,4%)    | 3<br>(21,4%)         |
| Снижение аппетита                          | 26<br>(57,7%) | 10(66,6%)     | 5<br>(45,4%) | 15 (42,8%)    | 2<br>(14,2%)         |
| Бессонница                                 | 20<br>(44,4%) | 6<br>(40,0%)  | 6<br>(54,5%) | 18 (51,4%)    | 1<br>(7,15%)         |
| Сонливость                                 | 20<br>(44,4%) | 1<br>(6,67%)  | 5<br>(45,4%) | 17 (48,5%)    | 2<br>(14,2%)         |
| Раздражительность                          | 29<br>(64,4%) | 5<br>(33,3%)  | 5<br>(45,4%) | 20 (57,1%)    | 2<br>(14,2%)         |
| Головные боли                              | 32<br>(71,1%) | 5<br>(33,3%)  | 5<br>(45,4%) | 23 (65,7%)    | 3<br>(21,4%)         |
| Ухудшение памяти                           | 25<br>(55,6%) | 6<br>(40,0%)  | 6<br>(54,5%) | 17<br>(48,5%) | 4<br>(28,5%)         |
| Кровоточивость десен, носовое кровотечение | 34<br>(75,5%) | 9<br>(60,0%)  | 6<br>(54,5%) | 24<br>(68,5%) | 3<br>(21,4%)         |
| Кожный зуд                                 | 37<br>(82,2%) | 10<br>(66,6%) | 6<br>(54,5%) | 22<br>(62,8%) | 6<br>(42,8%)         |
| Высыпания                                  | 30<br>(66,6%) | 7<br>(46,6%)  | 5<br>(45,4%) | 18<br>(51,4%) | 1<br>(7,15%)         |
| Повышение температуры тела                 | 11<br>(24,4%) | -             | 4<br>(36,3%) | 15<br>(42,8%) | -                    |

Таким образом, группа пациентов с микст-HBV+HDV ЦП характеризуется заметно высокой частотой обнаружения ВРВП и соответственно высоким риском развития неблагоприятных осложнений.

При сравнительном анализе проявлений HCV ЦП установлено, что у них достоверно чаще встречались жалобы на общую слабость, утомляемость, затем следовали диспепсические симптомы (тошно-

та, анорексия и эпизоды рвоты). В этой группе чаще встречались жалобы на кожный зуд, кровоточивость десен и носовое кровотечение, повышение температуры тела. Следует также отметить тенденцию к увеличению частоты симптомов астено-вегетативного синдрома (головные боли, раздражительность, ухудшение памяти). У пациентов HBV ЦП с наибольшей частотой встречались жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение аппетита, тошноту и эпизоды рвоты. Как и у больных HCV ЦП чаще встречались жалобы на кожный зуд и высыпания. У 9 (60,0%) больных хронической HBV-инфекцией наблюдались кровоточивость десен и носовое кровотечение.

Исключительно в этой группе, а также в группе больных ЦП в результате оккультного гепатита В не наблюдалось повышение температуры тела (табл. 3).

Из представленных в таблице 3 данных видно, что пациенты с циррозом печени микст-HBV+HCV и HBV+HDV вирусной этиологией часто жаловались на общую слабость, утомляемость, кровоточивость десен и носовое кровотечение, кожный зуд, головные боли, раздражительность, бессонницу, ухудшение

памяти. У больных микст-HBV+HCV и HBV+HDV ЦП отмечали повышение температуры тела 36,3% и 42,8% соответственно.

Больные ЦП в результате оккультного гепатита В значительно чаще предъявляли жалобы на кожный зуд, и реже на снижение аппетита, тошноту и эпизоды рвоты, а также головные боли, раздражительность, бессонницу, ухудшение памяти.

При сравнительном анализе субъективных проявлений вирусных ЦП установлено, что наибольшее количество жалоб приходилось на проявление астеновегетативного синдрома, меньше встречались жалобы на проявления диспепсического синдрома.

При объективном обследовании больных циррозом печени вирусной этиологии видно, что основные объективные проявления болезни, как гепатомегалия, болезненность края печени при пальпации, спленомегалия, иктеричность склер, желтуха и отеки значимо чаще регистрировались у больных циррозом печени HBV, микст-HBV+HCV и HBV+HDV этиологии (табл. 4).

Таблица 4

Основные объективные проявления у больных в зависимости от этиологической структуры ЦП

| Объективные признаки                    | HCV           | HBV           | HBV + HCV    | HBV + HDV     | Оккультный гепатит В |
|---|---------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|
| Гепатомегалия                           | 30<br>(66,6%) | 11<br>(73,3%) | 7<br>(63,6%) | 22<br>(62,8%) | 5<br>(35,7%)         |
| Болезненность края печени при пальпации | 33<br>(73,3%) | 10<br>(66,6%) | 6<br>(54,5%) | 25<br>(71,4%) | 6<br>(42,8%)         |
| Спленомегалия                           | 32<br>(71,1%) | 10<br>(66,6%) | 7<br>(63,6%) | 24<br>(68,5%) | 5<br>(35,7%)         |
| Иктеричность, желтуха                   | 35<br>(77,7%) | 10<br>(66,6%) | 7<br>(63,6%) | 23<br>(65,7%) | 6<br>(42,8%)         |
| Отеки                                   | 22<br>(48,8%) | 7<br>(46,6%)  | 5<br>(45,4%) | 21<br>(60,0%) | 3<br>(21,4%)         |

У всех больных вирусными ЦП наблюдались признаки цитолитического синдрома. При этом степень активности АлАТ значимо увеличивалась у больных HBV, микст-HBV+HCV и HBV+HDV вирусными циррозами печени составляя 70,6±4,72; 69,2±7,17; 67,5±7,67 ммоль/л соответственно, а степень активности АсАТ статистически значимо увеличивалась в группе микст-HBV+HCV ЦП.

Изучение параметров белкового обмена у больных вирусными циррозами печени показывает, что наиболее сниженные показатели общего белка и альбумина зарегистрированы в группе больных микст HBV+HDV ЦП. Средние значения протромбинового индекса у больных вирусными циррозами печени на момент включения в исследование во всех группах не выходили за пределы нормальных значений. Наиболее выраженное увеличение общего билирубина отмечалось у больных микст-HBV+HCV и HBV+HDV ЦП, в среднем составляя 28,7±4,92 и 38,4±7,04 мкмоль/л соответственно, что клинически проявлялось желтушной окраской кожи и слизистых оболочек. У больных микст-HBV+HCV и HBV+HDV

ЦП более выражено нарастал показатель, характеризующий холестаза (ЩФ) составляя 197,1±21,6, и 220,7±27,8 U/L соответственно. Показатель общего холестерина на момент включения в исследование во всех группах превышал пределы нормальных значений (ОХ; HCV ЦП 11,8±5,86, HBV ЦП 6,1±0,25, микст-HBV+HCV ЦП 9,7±3,43, микст-HBV+HDV ЦП 7,3±0,35, ОкГВ ЦП 7,1±0,21). У больных HCV ЦП и микст-HBV+HDV ЦП превышая, референсные значения более выражено нарастал показатель, характеризующий углеводный обмен (глюкоза), составляя 13,6±5,68, и 10,2±4,99 mmol/L соответственно. В то же время обращало на себя внимание, что уровень мочевины превышал нормальные значения у больных микст-HBV+HCV и HBV+HDV ЦП составляя 24,6±1,78 и 19,3±5,85 mmol/L, соответственно. Уровень альфа-фетопротеина у больных микст-HBV+HCV и HBV+HDV и ОкГВ циррозами печени на момент включения в исследования был выше чем в остальных обследованных группах. Известно, что превышение нормальных значений уровня АФП ассоциируется угрозой малигнизации и высоким ри-

ском развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Таким образом, выраженное увеличение биохимической активности характерно для больных ЦП вследствие хронических микст-гепатитов, а также наличие нескольких гепатотропных вирусов являет-

ся одним из наиболее неблагоприятных в отношении риска развития ГЦК.

Показатели общеклинического исследования крови у больных вирусными ЦП представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Гематологические показатели больных в зависимости от этиологической структуры цирроза печени**

| Показатели (норма)                          | HCV        | HBV         | HBV + HCV   | HBV + HDV  | Оккультный гепатит В |
|---|------------|-------------|-------------|------------|----------------------|
| Гемоглобин (12-16 g/dL)                     | 12,5±0,85  | 11,8±0,35   | 11,0±0,4    | 10,8±0,32  | 12,5±0,46            |
| Эритроциты (3,8-5,1×10 <sup>12</sup> кЛ./Л) | 5,3±3,52   | 4,4±0,86    | 3,7±0,14    | 3,8±0,15   | 5,9±1,62             |
| Тромбоциты (180-320×10 <sup>9</sup> кЛ./Л)  | 191,3±3,98 | 207,3±21,66 | 176,6±16,95 | 185,1±7,96 | 203,7±16,66          |
| Лейкоциты (4,0-9,0×10 <sup>9</sup> кЛ./Л)   | 7,0±2,39   | 4,6±0,28    | 5,5±0,60    | 4,5±0,39   | 6,4±1,73             |
| Палочкоядерные нейтрофилы (1-6%)            | 1,5±0,18   | 2,0±0,14    | 1,6±0,33    | 1,8±0,20   | 1,9±0,15             |
| Сегментоядерные нейтрофилы (47-72%)         | 52,6±5,09  | 61,0±4,51   | 59,6±1,67   | 57,7±3,15  | 51,3±2,52            |
| Эозинофилы (0-5%)                           | 9,0±0,08   | 7,2±0,41    | 8,8±0,37    | 11,3±0,92  | 6,7±0,88             |
| Лимфоциты (18-40%)                          | 29,5±2,68  | 33,0±1,24   | 32,0±0,04   | 28,2±4,68  | 24,9±3,48            |
| Моноциты (2-9%)                             | 3,2±0,37   | 4,0±0,41    | 3,8±0,34    | 3,5±0,87   | 3,4±0,24             |
| СОЭ (<15мм/ч)                               | 11,4±0,82  | 12,9±1,34   | 10,0±1,59   | 15,8±2,91  | 15,8±3,67            |

Так, при хронической HCV-инфекции на стадии ЦП показали, что общеклинические показатели крови находились в пределах физиологических колебаний. У больных этой группы зарегистрировано значимо большее относительное количество эозинофилов и составило 9,0±0,08%.

При сравнительном изучении показателей общего анализа крови у больных HBVЦП отмечалось снижение гемоглобина (11,8±0,35 г/л), эритроцитов (4,4±0,86×10<sup>12</sup> /л), нарастание лейкопении (4,6±0,28×10<sup>9</sup> /л). Кроме того, в этой группе относительное количество эозинофилов также были превышены и в среднем составило 7,2±0,41%.

Изменение показателей клинического анализа крови у больных микст-HBV+HCV и HBV+HDV ЦП свидетельствует о нарастании лейкопении (5,5±0,60 и 4,5±0,39×10<sup>9</sup> /л соответственно), снижении количества тромбоцитов (176,6±16,95 и 185,1±7,96×10<sup>9</sup> /л соответственно), эритроцитов (3,7±0,14 и 3,8±0,15×10<sup>12</sup>/л соответственно) и гемоглобина (11,0±0,4 и 10,8±0,32г/л соответственно). Гематологические нежелательные явления глубже у пациентов микст-HBV+HCV и HBV+HDV ЦП, напротив у пациентов ЦП HBV и HCV, а также в результате оккультного гепатита В основные показатели общеклинического анализа крови существенно не изменялись.

**ВЫВОДЫ**

1. Инфекционный процесс, инициируемый несколькими гепатотропными вирусами (микст-

HBV+HCV и HBV+HDV), характеризуются наиболее неблагоприятными клиническими синдромами и определяет прогноз заболевания у больных ЦП вирусной этиологии;

2. Цирроз печени, инициируемый гепатотропными вирусами микст-HBV+HCV и HBV+HDV характеризуется нарастанием частоты субъективных, объективных проявлений заболевания, углублением гематологических и биохимических побочных явлений, нарастанием некровоспалительной активности в ткани печени при морфологическом исследовании в гепатобиоптата;

3. Цирроз печени в результате оккультного гепатита В характеризуется отсутствием яркой клинической симптоматики и активности лабораторных показателей.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зуева Л.П., Рахманова А.Г., Колосовская Е.Н. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах Санкт-Петербурга / Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 41–45.
2. Игнатова Т. М. Естественное течение хронической HCV-инфекции / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12.– № 2. – С. 20-30.
3. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / В. Т. Ивашкин. -М.: М-Вести, 2002.

- 432 с.
4. Слепцова С.С., Рахманова А., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты, как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени республике Саха-Якутия // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. –2012. – Т. 4. – № 2. – С. 109–116.
  5. Чесноков Е. В. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии: Руководство для практических врачей / Тюмень.– 2000. – 358 с.
  6. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 1. – С. 9–16.
  7. Znoiko O.O. Invasive and Non-invasive Monitoring of Hepatitis C Virus-induced Liver Fibrosis, Alternatives or Complements // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2013. – Vol. 4. –P. 91-97.

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА  
АКАДЕМИИ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ЦЕНТР ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ  
В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА  
МИНИСТРЕСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН  
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

## **Т Е З И С Ы**

**Международная научно-практическая интернет-конференция  
«ОБРАЗОВАНИЕ, НАУКА, МЕДИЦИНА»,  
посвященная 80-летию Академии наук Республики Узбекистан**

22 июня 2023 года

ТАШКЕНТ

Основной целью конференции является предоставление возможности обмена опытом с ведущими специалистами и учеными в области актуальных вопросов и достижений современной науки в области иммунологии, аллергологии, инфекционных болезней, терапии, экспериментальных исследований, гинекологии

### **ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ**

**Председатели:** Арипова Тамара Уктамовна – директор Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан, доктор медицинских наук, академик АН РУз.

Павлов Валентин Николаевич - член–корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, г. Уфа, Россия

Рысбеков Мырзабек Мырзашевич доктор медицинских наук, профессор, директор Южно-Казахстанской медицинской академии

**Заместитель председателя:** Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна – ведущий научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан, доктор медицинских наук.

#### **Члены оргкомитета:**

Хасанова Гузель Миргасимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Россия

Абуова Гульжан Наркеновна, заведующая кафедрой инфекционных болезней и дерматовенерологии Южно-Казахстанской медицинской академии, к.м.н., профессор, Казахстан

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна - заведующая лаборатории Иммунология репродукции Института иммунологии и геномики человека Академии Наук Республики Узбекистан, доктор биологических наук, профессор.



## **ОБ АКТУАЛЬНОСТИ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН**

Абдихакимов А.Н., Хабибуллаев Ш.З., Исмаилова А.А.

Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии МЗ РУз

Сегодня в связи с уникальными открытиями в области фундаментальной иммунологии и изучения механизмов врожденного и приобретенного иммунитета на молекулярном уровне, появились совершенно новые возможности в понимании прикладной иммунологии, так называемой клинической иммунологии, особенно, в понимании детской гематологии и детской онкологии. В связи с этим, в последние годы формируются новые знания, которые развивают новые технологии, новые методы диагностики и терапии пациентов на стыке таких специальностей как детская гематология, онкология и клиническая иммунология. Необходимо отметить, что произошел идеологический раскол в понимании взрослой и детской гематологии. Полученные знания в области фундаментальной иммунологии повлияли на переосмысление известных патологических состояний в системе гемопоэза и иммунной системы плода, новорожденного и ребенка. Так, детская гематология, онкология и клиническая иммунология – это дисциплины, тесно связанные между собой патогенетически, и их разделение в практике кажется невозможным и нецелесообразным. Клиническая иммунология – это «молодая», но достаточно активно развивающаяся область медицины. Основным направлением клинической иммунологии является изучение врожденных, генетически обусловленных дефектов иммунной системы, то есть, врожденных ошибок иммунитета. Научные открытия последних лет позволяют объяснить причины не только врожденных ошибок иммунитета, но и многих заболеваний, казалось бы, не имеющих отношения к иммунологии. В первую очередь это касается гематологических и онкологических заболеваний в детском возрасте. Мы уверены, что центры гематологии, онкологии и клинической иммунологии должны быть новаторами в области организации научно-исследовательской работы и практического понимания данного направления в педиатрии в целом.

## **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ МУЖСКОЙ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ**

Абдуллаева В.К., Алиев Б.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

За последнее время значительно повысился интерес к мужскому бесплодию. Среди причин идиопатического бесплодия могут рассматриваться психологические факторы: особенности взаимоотношений в паре, касающиеся семейного и сексуального благополучия.

Цель исследования – изучение психологических особенностей больных при идиопатическом бесплодии.

Материал и методы исследования. Исследованы 87 мужчин в возрасте от 22 до 41 года, с помощью опросника личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина; клинического опросника для выявления и оценки невротических состояний; шкалы депрессии Бека; шкалы оценки эмоционального тонуса. Длительность отсутствия зачатия в браке в основной группе исследования составила  $3,7 \pm 2,6$  лет, в группе контроля  $3,1 \pm 2,4$  года.

Результаты исследования. Согласно полученным результатам, для респондентов в большей степени характерна склонность к тревоге ( $t = -2,476$ ;  $p < 0,01$ ). Люди с психологическим бесплодием в большей степени склонны испытывать тревогу независимо от ситуативных внешних факторов ( $t = 2,826$ ;  $p < 0,01$ ). У астенизованных людей в ситуации неудачных попыток зачатия часто ослаблено самообладание, они нетерпеливы и часто раздражаются в силу сложившейся ситуации и непонимания ее причин ( $t = -1,807$ ;  $p < 0,01$ ).

Выводы. Психологические особенности при идиопатическом бесплодии проявляются в повышенной тревоге, нарушениях эмоционального тонуса, ситуативной и личностной тревожности, фобических и вегетативных нарушениях, склонности к проявлению невротической депрессии, что требует при лечении бесплодия применения не только медикаментозного лечения, но и проведения психотерапевтических реабилитационных мероприятий.

## **ИЗУЧЕНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА IDUA У ПАЦИЕНТА С ДИАГНОЗОМ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ТИП I В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

Ализаде С.А., Расулов Э.М.

Азербайджанский Медицинский Университет, каф. медицинской биологии и генетики, г. Баку, Азербайджан

Мукополисахаридоз (МПС) является лизосомной болезнью накопления и составляет примерно 25% всех лизосомных болезней. Установлена и изучена генетика семи типов МПС, гены которых локализованы в различных хромосомах.

Целью наших исследований является изучение генетики пациентки М.А. (2008 г.р.) с синдромом Гурлера (МПС I) с использованием современных молекулярно-генетических методов диагностики.

Материалом для исследований являлась венозная кровь (2мл) с антикоагулянтом ЭДТА. ДНК изолировали с использованием набора (QIAamp DNA Blood mini kit) производство Германии. Анализ проводили методом NGS (Next Generation Sequencing) с использованием кита - Lysosomal Storage Disease Kit, Celemics®; аналитическая платформа - MiSeq Sequencing, Illumina®, аналитическая программа - SEQ, GENOMIZE® (<http://seq.genomize.com/>), GRCh37(h19).

Генетический анализ гена IDUA выявил замену нуклеотида цитозин на нуклеотид тимин в 1882 позиции в гомозиготном состоянии (с.1882 C>T/1882 C>T), что на уровне биосинтеза белка приводит к замене аминокислоты аргинин на тирозин в позиции 628 (р.Arg628Ter/Arg628Ter). Мутация известная ранее и относится к нонсенс мутациям.

С целью профилактики болезни во время очередной беременности рекомендована пренатальная диагностика плода.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ВОЛОСАХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

Ахмеджанова З.И., Каримов Д.А., Данилова Е.А., Урунова Д.М.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

Ташкентский государственный стоматологический институт,

Институт ядерной физики АН РУз,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

Многочисленные исследования микроэлементного статуса доказали их важную роль в патогенезе многих заболеваний внутренних органов и систем человека, в связи с чем важную роль микроэлементов в жизнедеятельности человеческого организма не вызывает сомнений.

**Цель исследования.** Изучить особенности макро-микроэлементов волосах у ВИЧ-инфицированных детей.

**Материалы и методы.** Проведено исследование волос у 35 ВИЧ-инфицированных детей. Все дети наблюдались в Центрах по борьбе со СПИДом, диагноз установлен клинически и лабораторно методом ИФА, иммуноблота, ПЦР. Волосы для анализа состригали ножницами с 3-5 мест затылочной части головы, согласно рекомендациям МАГАТЭ. Длина волос от корневой части до дистальной составляла 2-4 см. Отрезанные волосы тщательно мыли в ацетоне, сушили, взвешивали и упаковывали в маркированные полиэтиленовые пакеты. Подготовленные образцы подвергали нейтронно-активационному анализу. Определяли 23 элемента.

**Результаты.** Анализ полученных данных выявил дисбаланс макро- и микроэлементов, как эссенциальных, так и токсичных. Было выявлено снижение Zn, Se, Br, Rb. Из исследованных макроэлементов обнаружено наибольшее снижение калия и хлора. Обнаружено значительное повышение йода.

Таким образом проведенные нами исследования, обнаружили дисбаланс большей части исследованных макро- микроэлементов у ВИЧ-инфицированных детей, ведущий к снижению защитных сил организма, изменению водно-солевого баланса, антиоксидантной системы. Выявленные изменения необходимо учитывать при проведении лечения данной категории пациентов.

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ И COVID-19**

Галиева Г.А., Мирсаева Г.Х., Мавзютова Г. А.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) широко распространена в Республике Башкортостан, и в период пандемии COVID-19 возникали диагностические трудности. Цель исследования: провести сравнительный анализ клинических симптомов и общего анализа крови в начале заболевания при поражении легких у больных ГЛПС и COVID-19 среднетяжелой формой. Проведен сравнительный анализ клинических и лабораторных данных пациентов с ГЛПС среднетяжелой формой (n=52) и пациентов с COVID-19 среднетяжелой формой (n=52) при поступлении в стационар. Оригинальной особенностью данного исследования является то, что все пациенты при поступлении имели клинико-рентгенологические признаки поражения легких.

Поражение почек и развитие острого почечного повреждения при ГЛПС – основной клинико-лабораторный синдром, который является ведущим в дифференциальной диагностике. Но, важно помнить, особенно врачам первичного звена, что поражение легких по типу вирусной пневмонии при ГЛПС также возможно. Ранним патогномичным лабораторным симптомом в этом случае является тромбоцитопения. Для COVID-19 характерными симптомами является нарушение обоняния, лимфопения, снижение сатурации кислорода. Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-COV-2.

## **MEDICAL MANUSCRIPTS IN OTTOMAN TURKISH**

Gültekin H.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Faculty of Humanities and Social Sciences,  
Department of the Turkish language and literature, Aydın, Turkey

Under the influence of shamanism in pre-Islamic Turkish medicine, people called kam, baksı or shaman used rituals, herbal medicines and incense in order to save the patient from evil spirits. People called herbalists, emci or atasa-gun applied magic and religion-based practices (lead casting, sacrifice, fire cleaning and herbal mixtures) on patients.

The Ottoman period's medicine was under the influence of the old medical traditions of Turks. Treatment centers such as shifahane, bimarhane were established and widespread, medical madrasas were created to provide medical education.

In addition to the traditional medicine Prophet Muhammad's medical practices were applied and described in the manuscript called the Tıbb-ı Nebevi. It compiles the verses from the Qur'an and the hadiths concerning health, gives information about cupping, leech use, enema, vomiting, diarrhea-causing and diuretic drugs. In addition, detailed herbal or animal-based drug recipes are provided.

Some of the Ottoman medical books are as follows:

1. Edviye-i Müfrede written by Ishak bin Murad in 1390 was the first medical work in Turkish, provides information about herbs as the medicines.

2. Tıbb-ı Nebevi was translated by the Germiyan poet Ahmed-i Dai.

3. Mecmuatu'l-Fawa'id was written by the physician Beşir Çelebi in 1436 about internal diseases.

4. Mücerreb-nâme written by Sherefeddin Sabuncuoğlu in 1468 describes recipes of the medicines.

5. Murshid written by Mahmud from Shirvan in 1438 mentions eye diseases.

6. Hâsatü'l-Kilye ve'l-Mesane written by Ahi Celebi is about stones occurring in the kidney and bladder.

## **РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

Данилова Е.А., Осинская Н.С., Курбанов Б.И., Хусниддинова С.Х.  
Институт ядерной физики АН РУз

Физиологическая роль элементов в организме человека огромна. Химические элементы участвуют во всех биохимических процессах в организме человека, влияют на рост и развитие организма, на процессы оплодотворения, дыхания, кроветворения, иммуногенеза.

Основным вопросом в изучении влияния на здоровье человека дефицита, избытка или перераспределения макро и микроэлементов является изучение содержания химических элементов.

В настоящее время существуют различные методы многоэлементного анализа, каждый из которых имеет свои достоинства и недостатки. Наиболее перспективными являются методы атомно-абсорбционной спектроскопии, плазменной масс-спектрометрии и активационного анализа. Эти методы позволяют одновременно определять несколько микроэлементов в одной пробе, что очень важно для изучения их взаимовлияния.

Наиболее информативными для гигиенической и донозологической диагностики следует считать ткани и органы, которые накапливают химические элементы для дальнейшего функционирования. Большое количество работ посвящено изучению элементного состава волос человека.

Диагностические исследования по определению микроэлементного статуса человека представляют особую практическую ценность, так как позволяют характеризовать состояние пациента в норме и патологии, исследовать пути и методы коррекции микроэлементного статуса, путем изменения диеты или приема соответствующих биологически активных добавок к пище.

## **ЗНАЧЕНИЕ МАРКИРОВКИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ АНАФИЛАКСИИ**

Джамбекова Г.С.  
Международный центр молекулярной аллергологии

Пищевая аллергия может развиваться у любого человека, том числе и без семейного анамнеза, так более чем у половины детей с пищевой аллергией родители не имеют аллергической патологии.

Аллергические реакции могут вызывать более 170 пищевых продуктов. Наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются молоко, яйца, арахис, орехи, рыба, моллюски, соя, пшеница. А с 1 января 2023 года этот перечень расширился, и кунжут признан девятым по значимости аллергеном. В обработанных пищевых продуктах аллергены могут быть скрытыми или непреднамеренно добавлены в пищевые продукты в виде остатка обработки или загрязнения аллергенами. Поэтому переработанные пищевые продукты должны быть маркированы на наличие аллергенов. Регламент Европейского союза (ЕС) 1169/2011 требует перечисления 14 ингредиентов, которые могут вызывать аллергию и / или непереносимость, маркированных на предварительно упакованных пищевых продуктах.

В рамках проекта «Разработка и внедрение системы маркировки скрытых пищевых продуктов» был проведен социальный опрос среди потребителей супермаркета, целью которого было определить, насколько наше население знакомо с маркировкой продуктов и её необходимость для профилактики пищевой аллергии. Помимо этого, было проведено исследование, направленное на определение распространенности и вариантов маркировки о наличии аллергенов в различных упакованных пищевых продуктах. Результаты исследования показали, что большинство маркированных продуктов составляют импортированные из зарубежных стран продукты.

## **АЭРОБИОЛОГИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПРИ ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ**

Джамбекова Г.С., Османбаева К.Б.

Международный центр молекулярной аллергологии, г. Ташкент, Узбекистан

Наличие аллергии на пыльцу растений представляет собой глобальную проблему, оказывает значительное влияние на здоровье человека, социально-экономическую сферу, и приводит к большим затратам пациента и страны в целом. В Узбекистане с 2019 года начата работа по аэробиологии: закуплены и установлены пыльцевые ловушки, подготовленными специалистами проводится анализ споро-пыльцевого дождя с последующим информированием населения, однако, остро стоит вопрос о создании аэропалеонтологической службы, объединяющей все регионы (МЦМА). Специалисты аэробиологи помимо востребованности в медицине (профилактика аллергических заболеваний, в частности, поллинозов), могут быть задействованы в разработке эффективных способов обеззараживания воздуха, распространения опасных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем и снижения смертности от таких болезней.

Учитывая важную роль аэробиологии в обеспечении здоровья и безопасности населения в целом, может быть целесообразным введение предмета в программу подготовки бакалавров по направлениям биология, экология, география в профильных ВУЗах, а также по специальности аэробиология с подготовкой магистров.

Подготавливаемые специалисты по аэробиологии смогут трудоустроиться и успешно работать практически во всех научно-исследовательских центрах и институтах Академии наук Республики Узбекистан, учреждениях здравоохранения, охраны окружающей среды, в системе МЧС, в сфере средне-специального и высшего образования. Новое направление биологии будет способствовать укреплению научного потенциала нашей Республики и содействовать в закреплении Узбекистана на лидирующих позициях в мировых рейтингах.

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРАЛЬЕ**

Жанабаева Г.У., Ахмеджанова З.И., Собиров У.Ю.

Республиканский кожно-венерологический диспансер г. Нукус,

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии

Актуальность проблемы обусловлена не только значительным ростом заболеваемости псориазом среди населения, но и влиянием дерматоза на качество жизни пациента, а также наличием резистентных к проводимой терапии форм.

**Материалы и методы.** Проведены обследования 80 пациентов с псориазом на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера г. Нукуса. Из них большинство составили - мужчины 52 % и 48 % были женщины. Для определения концентрации фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и IL-18, IgE в сыворотке крови использовали наборы реагентов для иммуноферментного анализа производства фирмы «ВЕКТОР-BEST» (Новосибирск).

**Результаты.** Исследование содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов с псориазом немногочисленно превышали данные контрольной группы: ФНО- $\alpha$  – в 31 раз и составило  $36,6 \pm 1,2$  пг/мл, в контрольной группе  $-1,2 \pm 0,1$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), IL-18 – в 15 раз. Среднее значение IgE в общей группе обследованных лиц превышало контрольные значения в 13 раз. Уровень иммунологических показателей различался в зависимости от стадии заболевания, так определялось повышение ФНО- $\alpha$  в 12 раз при прогрессирующей форме, в 6 раз при стационарной. Повышение IL-18 определялось в 17 раз при прогрессирующей стадии и в 13 раз, при стационарной. Уровень IgE на стационарной стадии превышал в 10 раз, в то время как у пациентов, находящихся на прогрессирующей стадии превышал в 16 раз по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц.

Таким образом, у пациентов с псориазом, проживающих в Приаралье, было выявлено значительное повышение уровня показателей концентрации ФНО-а, ИЛ-18 и IgE относительно практически здоровых лиц, которое усугублялось по мере увеличения степени тяжести псориазического процесса.

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФЕЦИТОВ(ПИД)**

Жиемуратова Г.К., Исмаилова А.А., Каландарова А.Н., Кадырова А.М.  
Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН Уз

Первичные иммунодефициты (ПИД) являются редкими заболеваниями, но имеют высокую степень morbidity и смертности, особенно в случае задержки диагностики и лечения.

**Целью данного исследования** является оценка иммунологических маркеров, используемых в диагностике ПИД, а также анализ их эффективности и применимости в клинической практике.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании были использованы данные из различных источников, включая научные статьи, медицинские отчеты, базы данных и сведения о пациентах с ПИД. Был проведен анализ иммунологических маркеров, таких как уровень иммуноглобулинов, уровень лимфоцитов, функциональные тесты, клеточный иммунитет, а также генетические маркеры.

**Результаты исследования.** Результаты исследования показали, что использование иммунологических маркеров в скрининге ПИД может значительно улучшить возможности ранней диагностики и предупреждения развития осложнений. Некоторые маркеры, такие как уровень иммуноглобулинов, уровень лимфоцитов и функциональные тесты, могут быть использованы в качестве первичного скрининга, позволяющего выявить подозрение на наличие ПИД. Дополнительные иммунологические тесты, такие как анализ цитокинов, аутоантител и уровня комплемента, могут быть использованы для более детального скрининга и уточнения диагноза.

В заключении можно отметить, что использование иммунологических маркеров в диагностике ПИД имеет большой потенциал для улучшения диагностики и определения наиболее эффективных методов лечения. Однако, необходимо проводить комплексное исследование, включая как иммунологические, так и генетические тесты, чтобы установить точный диагноз и определить наиболее эффективные методы лечения.

## **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ**

Имаева Л.Р. , Хунафина Д.Х. , Ахметшин Р.З.  
ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет  
Минздрава России, г. Уфа

**Цель работы:** оценить функциональное состояние почек (ФСП) и частоту развития острого повреждения почек (ОПП) при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) у детей. Произведена оценка ФСП у 42 детей с ГЛПС, госпитализированных в Республиканскую детскую клиническую больницу (г. Уфа). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Schwarts, концентрационную функцию почек оценивали по показателям относительной плотности мочи в пробе Зимницкого. Диагноз ГЛПС был верифицирован нарастанием титра антител к вирусу в 4 раза и более при исследовании парных сывороток непрямым методом иммунофлюоресценции (МФА). У 34 (81%) пациентов из 42 отмечались проявления ОПП: отеки, олигоанурия, у 15 из них - артериальная гипертензия; в биохимическом анализе крови определены высокие значения показателей азотемии, низкие значения СКФ по Шварцу, по сравнению с референсными, у 18 (43%) обнаружена гиперкалиемия. УЗИ почек в олигоанурическом периоде ГЛПС характеризовалось, кроме увеличения размеров, гиперэхогенности и утолщения паренхимы почек, снижением почечного кровотока с обеих сторон (100%). Вне зависимости от наличия проявлений ОПП у всех 42 пациентов (100%) в полиу-

рическом периоде отмечалась гипостенурия, сохранявшаяся и в раннем восстановительном периоде ГЛПС. Тяжелые некорректируемые проявления ОПП в 1 случае (2,4%) потребовали подключение гемодиализа. Таким образом, ГЛПС у детей нередко имеет тяжелое течение и сопровождается развитием острого повреждения почек, что необходимо учитывать при ведении данных пациентов.

## **ЗНАЧЕНИЕ РАННИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМ ФЕНОТИПОМ ОЖИРЕНИЯ**

Исламова М.С., Мавлянов С.И.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Актуальность. Известно, что ожирение и избыточная масса тела считаются неинфекционными эпидемиями XXI века. Почки – один из наиболее восприимчивых и целевых органов повреждения при ожирении.

**Цель исследования:** изучить значение маркеров доклинического повреждения почек у больных с метаболически здоровым фенотипом ожирения (МЗФО).

**Материалы и методы:** в исследование были включены 36 пациентов в возрасте  $42,3 \pm 3,6$  лет, с ожирением – средний индекс массы тела (ИМТ)  $36,7 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup>, индексом висцерального ожирения  $3,2 \pm 0,7$ , без дислипидемии, артериальной гипертензии, без клинических признаков поражения почек. Группу контроля составили 10 практически здоровых людей в возрасте  $41,7 \pm 2,6$  лет с ИМТ  $24,7 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>. Уровень лептина определяли набором «DVC Канада», инсулина «Monobind Inc, Германия», альбуминурия «Orgentec, Германия».

**Результаты:** при сравнении группы МЗФО с контрольной выявлено снижение СКФ по формуле СКД-ЕРІ. В группе контроля и МЗФО альбуминурия  $>30$  мг/л не установлена. В группе МЗФО установлены корреляции уровня лептина ( $r=0,30$ ) ( $p<0,05$ ), с глюкозой ( $r=0,37$ ), НОМА-ІR ( $r=0,42$ ), уровнем триглицеридов ( $r=0,30$ ).

**Заключение:** у пациентов с МЗФО, не имеющих клинических признаков поражения почек отмечается снижение СКФ (по СКДЕРІ 2011). Установленные взаимосвязи маркеров субклинического повреждения почек с уровнем лептина, свидетельствуют о значении жировой ткани в формировании повреждения почек.

## **ИЗУЧЕНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ПРОГРАММЫ ISAAC ДЛЯ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., Исмаилова А.А.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

Международный центр молекулярной аллергологии

Министерства инновационного развития РУз, Ташкент

Рост числа аллергических заболеваний (АЗ) во всем мире достигает таких масштабов, что аллергию называют «эпидемией XXI века». Значительна распространенность аллергических заболеваний у детей. По мировым данным, АЗ страдает четверть детского населения в мире, хотя считают, что данные занижены. При этом, легкие симптомы болезни остаются недиагностированными и являются основой для прогрессирования заболевания. В связи с этим для выявления истинной распространенности аллергозов большое значение имеют эпидемиологические исследования, тем более, благодаря этим исследованиям, в настоящее время в различных странах мира, отмечают прогрессирующий рост АЗ среди детского населения. В мире для описания распространенности и тяжести симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита предлагается использовать русифицированную версию стандартизированной программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC)». Данный вариант является адаптацией международного протокола «International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)» и рассчитан на изучение распространенности симптомов аллергических заболеваний в двух возрастных группах (6-7 и 13-14 лет). Основным инструментом программы ISAAC

– это вопросник, состоящий из трех тематических блоков, куда входят вопросы по изучению симптомов астмы и посвящены проблеме аллергического ринита. Следовательно, на сегодняшний день данная программа запущена в Сырдарьинской области среди детского населения, с целью выявления аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей на ранних этапах развития заболевания.

## **ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЗНАЧЕНИЯ ПРОГРАММЫ ISAAC ДЛЯ ОЦЕНКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ В СЫРДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., Исмаилова А.А.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз  
Международный центр молекулярной аллергологии  
Министерства Инновационного развития РУз

Аллергические заболевания (АЗ) стали одной из главных проблем 21 века, в связи с постоянным ростом АЗ. В настоящее время ведется интенсивная работа по проведению эпидемиологических исследований, направленных на выявление ранних этапов формирования и развития аллергических респираторных заболеваний у детей. В целях совершенствования оказания специализированной аллергической помощи в РУз, повышения ее качества и доступности, внедрения передовых методов диагностики и лечения АЗ, а также укрепления потенциала кадров в специализированных медицинских учреждениях в соответствии с Законом Республики Узбекистан от 11 мая 2018 года “О мерах по совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний” №ПП-3715». Более того активно начали проводить эпидемиологические исследования среди детей. Так, согласно исследованию ISAAC по изучению симптомов респираторной аллергии у детей 6-7 лет в Сырдарьинской области обнаружены симптомы респираторной аллергии у 16% детей. Такие симптомы как кашель, чихание, заложенность носа, насморк выявлено у 21% детей. За последние 12 месяцев зуд в носу и глазах, слезотечение наблюдалось у 11% детей. Следовательно, среди детей 6-7 лет в Сырдарьинской области симптомы респираторной аллергии наблюдаются у 15-20% опрошенных детей. В возрасте 13-14 лет симптомы респираторной аллергии в Сырдарьинской области увеличиваются вдвое. Полученные данные должны нас насторожить на развитие бронхиальной астмы у детей в Сырдарьинской области и следующим этапом с проведением всех необходимых клинико-лабораторных и инструментальных исследования.

## **ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОТОКОЛА «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ОШИБКАМИ ИММУНИТЕТА/ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН»**

Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Абдихакимов А.Н, Каландарова А.Н.,  
Хабибулаев Ш.З., Ибрагимова С.З., Жиемуратова Г.К., Кадырова А.М.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз  
Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии МЗ РУз,  
Нукусский филиал Института иммунологии и геномики человека АН РУз

Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объемам медицинской помощи, оказываемой с целью диагностики и лечения в стационарных и амбулаторных условиях пациентам до 18 лет с врожденными ошибками иммунитета (ВОИ) или первичными иммунодефицитами (ПИД). ВОИ - это гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний иммунной системы, характеризующихся ее дисфункцией и, как следствие, хроническими или рецидивирующими инфекциями, аутоиммунными, аллерги-



ческими, неопластическими заболеваниями. Диагноз, поставленный на ранней стадии развития заболевания (своевременно), и ранняя реабилитация значительно улучшают качество жизни пациента с редким заболеванием, снижают степень инвалидизирующих последствий в дальнейшем и увеличивают продолжительность жизни. В последние годы на государственном уровне были разработаны и приняты ряд значительных мер: ПП №4440 от 07.09.2019 г. «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», ПП №216 от 25 апреля 2022 г. «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 гг.» и на основании рекомендаций ВОЗ, ПП РУз от 27 мая 2021 года создан Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии, который с 1 января 2022 года начал свою деятельность как самостоятельный центр, направленный на оказание всесторонней медицинской помощи и внедрению практики проведения операций по трансплантации костного мозга страдающим онкогематологическими и трудноизлечимыми заболеваниями.

## **FEATURES OF THE INCIDENCE OF MULTIPLE MYELOMA IN UZBEKISTAN**

Kayumov A.A., Asrarova N.M., Azimova S.B.  
Republican Specialized Scientific Center of Hematology

Multiple myeloma, being one of the most common malignant tumors of the hematopoietic system, according to the classification of the World Health Organization (WHO) refers to tumors with a predominant lesion of B cells. Acute leukemias are in the first place in the structure of mortality among hematological diseases, multiple myeloma accounts for 11%. The incidence of multiple myeloma in recent decades, along with non-Hodgkin's lymphomas and acute myeloblastic leukemias, has been markedly increasing. There is no regularly updated epidemiological information about multiple myeloma in our country. At the same time, obtaining reliable data on the current state of the problem is necessary to improve the quality of medical care for such patients.

The aim of this study was to evaluate the clinical and epidemiological features of multiple myeloma of various stages. The object of the study will be patients with a verified diagnosis of myeloma, who are on inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific Center of Hematology.

The results showed that the ratio of men and women was 53.3% and 46.7%, respectively, which did not significantly differ statistically from the global ratio. At the same time, there were no sex differences in patients with multiple myeloma by stages.

Thus, epidemiological data on multiple myeloma are not systematized and are sporadic. In this regard, the study of the epidemiology of multiple myeloma remains an urgent and in-demand direction in oncohematology.

## **ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПНЕВМОНИЕЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ**

Кдырбаева Ф.Р.  
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

**Цель исследования.** Изучить распространённость острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей и взрослых.

**Материалы и методы.** Работа проводилась в поликлинике № 26 г. Ташкента, где проводилось изучение анкет пациентов, перенесших (ОРИ) и пневмонию.

**Результаты.** Было выявлено, что в течение 3 месяцев за 2022 г всего переболели ОРИ 587 пациентов из них в взрослые -266, подростки- 31, дети -290. За 2023 год в течении трех месяцев общее количество переболевших ОРИ составило 771 пациентов, из них взрослые- 407, подростки- 20, дети -344. У детей протекала ОРИ с клиникой острого ринита, ларинготрахеита. У подростков с клиникой фарингита и трахеита. У взрослых превалировала клиника трахеита и бронхита. В рассматриваемых 2022-2023 годах пациентов с ОРИ не были госпитализированы. Заболеваемость пневмонией в течении 3 месяцев в 2022г: с диагнозом пневмония

было зарегистрировано -32 пациента, из них взрослые -17, подростки -1, дети -14. За 3 месяца в 2023 всего перенесли 28 пациентов пневмонию из них 16 взрослых, среди подростков нет перенесших пневмонию, дети-12. С пневмонией за 2022 год стационарно получили лечение 14 детей, в 2023 году-12 детей. Работа показала увеличение заболеваемости ОРИ за период 3 месяцев 2023 г по сравнению 3 месяцев 2022 года. Рост ОРИ был высок, как у взрослых, так и у детей.

**Выводы.** Таким образом, изучение и анализ карт показали, необходимость проведения профилактических мероприятий с целью уменьшения заболеваемости ОРИ у детей и у взрослых.

## **ВЛИЯНИЕ ГУМАТА НАТРИЯ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН**

Китапова Р. Р.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Известно, что развитие раневой патологии зачастую сопряжено с острой воспалительной реакцией поврежденных тканей и с инфицированием раны, что во многом осложняет процессы естественного ранозаживления.

Нами было изучено влияние гумата натрия (ГН) на скорость заживления экспериментальных инфицированных ран. В экспериментах использовали 50 белых крыс (5 групп по 10 крыс). На предварительно выстриженных участках кожи спины наносили резаные раны размером 1,0 x 1,0 см. Далее на раны наносили 1 мл 18 часовые бульонные культуры, выращенные на среде Хоттингера (рН 7,2 -7,4): *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Через 4 дня после нанесения ран и появления обильного гнойного отделяемого нагноившиеся раны опытных групп животных обрабатывали 1% и 5% мазью ГН, синтомициновой эмульсией. Контрольных животных оставляли без какого-либо лечения. Через 1, 3 и 7 суток стерильными тампонами брали содержимое раны и сеяли на универсальные и дифференциально-диагностические среды, выделяли чистую культуру и проводили их идентификацию.

Установлено, что 1% и 5% мазь ГН оказывает выраженное антимикробное действие по отношению к *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *Staphylococcus aureus*, сравнимое с действием синтомициновой эмульсии. При обработке мазями раневые поверхности быстрее очищались от гноя по сравнению с контрольными животными. Живление ран в группах животных, обработанных 1% и 5% мазью ГН, достоверно ускорялось по сравнению с крысами контрольной группы, не получавшими лечение ( $P < 0,01-0,05$ ). Ранозаживляющие эффекты мазей с ГН не уступают синтомициновой эмульсии и, очевидно, в значительной мере обусловлены антимикробными свойствами ГН.

## **HEART RATE VARIABILITY (HRV) BIOFEEDBACK AND WEARABLE TECHNOLOGY: THE NEXT REVOLUTION IN MEDICINE?**

Kurbanov F.

National Children Medical Center of Uzbekistan

Biofeedback, particularly heart rate variability (HRV), holds a promising role in transforming healthcare. With the advent of wearable technology, HRV can now be continually monitored, providing valuable insights into physiological and psychological states. This continuous data stream, enhanced by artificial intelligence and big data analytics, establishes the basis for a new paradigm in healthcare: predictive, personalized, preventive, and patient centered.

Several studies have highlighted the transformative potential of biofeedback and HRV. Osman (2013) introduced a model for ubiquitous biofeedback systems that monitor stress levels using HRV measures. This idea was further augmented by Drury (2019), who proposed an AI-based system that utilizes HRV data among other psychophysiological parameters for better clinical assessment, decision-making, and performance enhancement. Sahoo (2019) highlighted the relevance of health recommendation systems that employ big data analytics, providing personalized

recommendations for diagnosis, treatment, and alternative therapies based on the individual’s health profile. Malcangi (2021) suggested a biofeedback-based e-health prediction system that harnesses wearable technologies and evolving fuzzy neural networks to anticipate short and long-term health outcomes.

The application of biofeedback and HRV extends to various medical fields including immunology, genetics, therapy, infectious diseases, and neuroimmunopsychology. However, despite these advantages, there remain challenges in adopting wearable technology for HRV monitoring, underscoring the need for further research and education.

We call upon medical professionals to consider the integration of HRV monitoring and biofeedback into their practice. Our ultimate aim is to facilitate a shift from a disease-centered to a patient-centered approach, improving predictive accuracy, prevention, and personalized health management. By exploiting the capabilities of HRV biofeedback and wearable technology, we stand on the precipice of a revolution in healthcare, transforming the ways we understand and manage human health.

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ**

Набиева У.П.<sup>1</sup>, Агзамова Т.А.<sup>2</sup>, Рузибоев К.Ш.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и геномики человека Академии наук РУз,

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт

Постковидный синдром (ПКС) является последствием новой коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20-40% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов (>12 нед). У изученных нами больных с постковидным синдромом были изучены общеклинические, эпидемиологические, биохимические, иммунологические, аутоиммунные и психопатологические параметры состояния.

В исследовании приняли участие 30 пациентов с постковидным синдромом, диагностированным согласно критериям ВОЗ (2021 г.). Контрольную группу составили 22 практически здоровых добровольца. В сыворотке крови участников исследования методом иммуноферментного анализа был определен уровень аутоиммунных антител к одноцепочечной ДНК (одДНК), к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и антинуклеарные антитела (ANA).

Была проведена оценка аутоиммунного статуса больных с определением комплекса аутоантител (ANA, антител к одноцепочечной ДНК, антител к ТПО). Было изучено гуморальное звено иммунной системы (иммуноглобулины А,М,С) с дополнительным определением специфических IgG к S-антигену SARS CoV2-инфекции. Были рассмотрены психопатологические состояния (состояние личностной и ситуационной тревожности) и оценка качества жизни у больных перенесших COVID-19, в сравнении с группой лиц, неболевших COVID-19. Следующим этапом нашего исследования является проведения корреляционного анализа для выявления взаимосвязи между изученными параметрами и выявления критериев прогноза течения постковидного состояния у лиц разного возраста.

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АУТОАНТЕЛ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С COVID-19**

Расулова М. А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

**Цель исследования:** изучение клинко-нейроиммунологических особенностей и оптимизация методов ранней диагностики и коррекции неврологических осложнений у больных с ишемическим инсультом(ИИ), ассоциированным с Covid-19.

**Материалы и методы.** Всего в исследование включено 80 пациентов с впервые возникшим острым ИИ, которые были разделены на две группы: 50 пациентов с COVID-19-ассоциированным ИИ и пневмонией (1-я группа) и 30 пациентов с ИИ без положительного теста на COVID-19 (2-я группа). В сыворотке крови всех больных исследовали уровни естественных аутоантител IgG (Nab) к NF-200, GFAP, S100 $\beta$ , MBP методом им-

муноферментного анализа Полетаева. В качестве контроля использовали образцы сыворотки крови 16 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

**Результаты.** В 1 группе уровни Nabs повышались до NF-200 ( $132,9 \pm 2,8$  CU) в 1,09 и 1,8 раза, GFAP ( $118,9 \pm 3,9$  CU) в 1,4 и 2 раза, S100 $\beta$  ( $129,5 \pm 10,2$  CU) в 1,05 и 1,6 раз, МВР. ( $97,3 \pm 4,5$  у.е.) в 1,14 и 1,6 раз, соответственно по сравнению с аналогичными показателями во 2 группе и контроле. .

Во 2-й группе уровни Nabs увеличились до NF-200 ( $121,56 \pm 2,8$  CU) в 1,6 раз, GFAP ( $82,7 \pm 3,42$  CU) в 1,1 раз, S100 $\beta$  ( $122,8 \pm 4,9$  CU) в 1,5 раз, МВР ( $85,56 \pm 3,4$  ед. у.е.) в 1,4 раз, раза по сравнению с контрольной группой.

**Заключение.** Повышение уровня Nabs имеют прогностическое значение для оценки степени тяжести течения инсульта

## **НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ (БЭ)**

Сабиров У.Ю., Хамраева И.У.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дермато-венерологии и косметологии МЗ РУз

Сегодня БЭ уделяется большое внимание, т.к. нет утвержденных вариантов диагностики и лечения. Следовательно, разработка современных методов диагностики и лечения, нацеленных на различные клинические проявления, в том числе и осложнения, связанные, наряду с причинной терапией, остается в центре внимания современных исследований. Заметные различия между типами БЭ и многочисленными подтипами делают разработку методов лечения сложной задачей, поскольку как межподтиповые, так и межиндивидуальные различия требуют разработки более персонализированных подходов. Изучение иммунологических маркеров даст возможность оценки тяжести естественного течения БЭ и прогнозирования рецидивов патологического процесса. Так, местное применение препарата Диацереина значительно уменьшает количество волдырей по сравнению с пациентами, получавшие плацебо. Это связано с активацией ИЛ-1 $\beta$ , вызванная накоплением мутантных кератинов. Дупилумаб ингибирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 и модулирует Th2-опосредованные иммунные механизмы, что и является основным иммунопатогенетическим фактором зуда при БЭ. Повторяющиеся циклы травм и последующего стойкого воспаления запускают каскад событий, ведущих к прогрессирующему фиброзу с последующим уплотнением тканей и повышенным риском развития опухоли у пациентов с дистрофическим БЭ. При этом ключевым игроком в фиброзе кожи является TGF- $\beta$ , провоспалительный цитокин. В то время как TGF- $\beta$ 1 способствует заживлению ран в нормальных условиях, избыточная передача сигналов TGF- $\beta$ 1 приводит к формированию рубцов. Следовательно, высказано предположение, что модулирование экспрессии TGF- $\beta$ 1 полезно для уменьшения фиброза.

## **ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ИММУНОДИАГНОСТИКЕ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА (БЭ)**

Сабиров У.Ю., Хамраева И.У., Иноятов А.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дермато-венерологии и косметологии МЗ РУз

Буллезный эпидермолиз это редкое заболевание, характеризующееся наследственными дефектами кожной адгезии с аномальным нарушением эпидермодермального соединения в ответ на механическую травму. Цель работы состояла в исследовании некоторых уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с БЭ с различным течением заболевания. Так, были проанализированы уровни цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке периферической крови. Установлено повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке периферической крови с данными нормативных значений, уровни ИЛ-6 были также значительно повышены во всей группе

пациентов с БЭ. Уровни ИЛ-2 также были значительно повышены у пациентов с БЭ, что указывало на активацию адаптивного клеточного иммунитета. Уровень ФНО- $\alpha$  оказался значительно снижен у пациентов с БЭ. В заключении хотелось бы отметить, что дисбаланс нескольких провоспалительных цитокинов подтверждает, что БЭ является системным воспалительным, а не ограниченным кожным заболеванием. Цитокины, которые играют важную роль в иммунных механизмах развития и рецидива БЭ представляют собой очень полезный и неинвазивный лабораторный инструмент в дополнение к используемой в настоящее время шкале тяжести, направленной на понимание активности течения заболевания.

Следовательно, эти цитокины могут стать потенциальной мишенью для новых биотерапевтических средств, что требует дальнейших исследований, что может открыть новые пути в лечении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания БЭ.

## **КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ**

Свирина А.С., Хасанова Г.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – природно-очаговая инфекция, широко распространенная в различных регионах России и мира.

В Республике Башкортостан расположен один из главных очагов ГЛПС. Наш интерес к ГЛПС обусловлен разнообразием клинических проявлений, исходов заболевания, так же отсутствием четких критериев тяжести процесса не только у детей, но и взрослых больных.

**Материалы и методы.** Обследован 101 пациент в возрасте от 4 до 21 лет, находившийся на стационарном лечении с диагнозом ГЛПС. Из 18 перенесли тяжелую, 41 – среднетяжелую и 42 – легкую форму болезни. Летальных исходов среди наблюдавшихся больных не было.

У всех наблюдаемых больных клинический диагноз ГЛПС был подтвержден лабораторным четырехкратным нарастанием титра специфических антител в МФА. Содержание ИЛ- 1, TNF $\alpha$  и  $\alpha$ - INF определяли твердофазным иммуноферментным методом. Для определения концентрации ИЛ- 1, TNF $\alpha$  и  $\alpha$ - INF использовали коммерческие наборы реагентов ТОО «протеиновый контур» (С. - Петербург) : ProCon IL – 1b, ProCon TNF $\alpha$ , ProCon IF2 plus.

После анализа клинических проявлений было отмечено: выраженный общетоксический синдром, отсутствие четкой сменяемости периода болезни, отсутствие анурии, развитие олигурии на фоне лихорадки.

Таким образом, проведенный анализ клинико – лабораторных данных при различных формах тяжести ГЛПС у детей свидетельствует о том, что 82,9+<sub>-</sub>6,0 % больных ГЛПС со средней тяжестью заболевания и все дети с легкой формой формируют полиурию, для которой характерна низкая концентрационная способность почек.

Содержание провоспалительных цитокинов изучено в динамике у 59 больных ГЛПС.

Полученные данные о динамике ИЛ – 1, TNF  $\alpha$  свидетельствует об участии цитокинов как в защитных реакциях организма на острую вирусную инфекцию, так и в выраженности патологической воспалительной реакции в органах – мишенях.

У больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС наблюдается нарушение продукции  $\alpha$  - ИФ на протяжении всего заболевания, что обосновывает более широкое включение препаратов альфа – интерферона в комплексную терапию ГЛПС. Характер изменений содержания ИЛ – 1 , TNF $\alpha$ ,  $\alpha$  - ИФ позволяет не только расширить представления о патогенезе ГЛПС, но и использовать данные параметры для оценки тяжести болезни.

## **АУТОИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ГНОЙНЫХ ГАЙМОРИТАХ**

Таирова С.Ф.<sup>1</sup>, Нуралиев Н.А.<sup>2</sup>, Набиева У.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

<sup>2</sup>Бухарский государственный медицинский институт

Вопросы, касающиеся течения, диагностики и также лечения гайморитов неразрывно связаны с состоянием местного и общего иммунитета, однако остается нераскрытым влияние аутоиммунизации организма на течение и исход гнойных гайморитов. Исходя из этого целью нашего исследования было выявление системных аутоиммунных маркеров при гнойном гайморите. В нашем исследовании мы определяли: аутоантитела к денатурированной (однонитевой) ДНК (оДНК), аутоантитела к ядерным антигенам (ANA), и интерлейкин-17А (ИЛ-17А), основной цитокин-регулятор аутоиммунных процессов, методом ИФА с помощью коммерческих наборов производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ) и ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ).

В ходе исследования нами были исследованы 107 пациентов с хроническим гнойным гайморитом в возрасте от 19 до 60 лет. Диагнозы верифицированы на данных анамнеза, клинических, лабораторных, биохимического анализа крови, инструментальных методов исследования.

Анализ полученных результатов, показал, что аутоантител к оДНК были выявлены у 19,5%, ANA выявлены только у 10,6% пациентов, и отмечалось только одиночное выявление аутоантител. Уровень ИЛ-17А в данной группе пациентов был достоверно выше, почти в 2 раза по сравнению с контролем. Далее было выявлено, что у пациентов с выявленными аутоантителами и повышенным уровнем ИЛ-17А, было характерно более затяжное течение рецидива хронического гайморита и развитие осложнений.

Таким образом, выявление спектра аутоантител, повышенный уровень ИЛ-17А у пациентов с гнойным гайморитом свидетельствует об участии иммуноопосредованного аутоиммунного звена в патогенезе воспалительного процесса у обследованных пациентов, что в дальнейшем должно быть учтено при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

## **ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ**

Туйчиев Ш.Т.<sup>1</sup>, Абдуллаева В.К.<sup>1</sup>, Агзамова Т.А.<sup>1</sup>, Набиева У.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский педиатрический медицинский институт,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Во время пандемии COVID-19 появился новый термин – «постковидный синдром» (ПКС; син.: long COVID, post-COVID-19 syndrome и post-acute COVID-19 syndrome), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение или после заболевания COVID-19, продолжаются более 12 недель, и не имеют альтернативного диагноза (консенсусное определение пока отсутствует). В настоящее время ПКС получил официальный статус болезни и появился в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где он обозначен как «post-COVID-19 condition» под кодом U09.9.

Были опрошены 2526 учащихся средне специальных учебных заведений в мае 2022 года. В качестве диагностического метода была использована шкала тревожности Спилбергера-Ханина. Средний возраст обследуемых составил 23,4±4,97 лет. Основную группу составляли респонденты, перенесшие COVID-19 инфекцию (n=1442). Контрольную группу составили респонденты, не переносившие COVID-19 инфекцию (n=1084). По результатам опросника Спилбергера-Ханина по шкале ситуативной тревожности в основной группе наблюдались следующие показатели: низкий уровень 2,5%, средний уровень 24,2%, высокий уровень 73,3%; в контрольной группе 7,7%, 49,7% и 42,6% тревожности соответственно. По шкале Личностной тревожности наблюдались следующие показатели: в основной группе низкий уровень 1,2%, средний уровень 28,9%, высокий уровень 69,9%; в контрольной группе 2,9%, 41,0% и 56,2% тревожности соответственно. Таким образом, высокий уровень тревожности преобладал у респондентов, перенесших COVID-19 тогда как, у респондентов не перенесших COVID-19 преобладал средний уровень тревожности. Полученные результаты показывают необходимость более глубокого изучения механизмов развития и методов коррекции тревоги у больных с ПКС.

## **РЕАКЦИЯ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ПРИМЕРЕ БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19**

Турабова Н. Р.<sup>1</sup>, Шамсутдинова М. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ Вирусологии республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,

<sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия

**Введение.** Вирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19 способен менять реакцию иммунной системы организма хозяина путем нарушения ответов как врожденной, так и приобретенной иммунной системы. В этом коротком сообщении, мы попытались объяснить часть этих нарушений путем измерения активности INF- $\gamma$  и IL-2 у пациентов разной степени тяжести.

**Материалы и методы.** Для исследования были рекрутированы 158 больных разной степени тяжести и были получены пробы крови на 3-5 сутки после проявления клинических симптомов. Из них случайно были отобраны пациенты с легкой и со средней тяжестью. Средний возраст групп составлял – 41,2 $\pm$ 6,6 лет, у легкой 49,9 $\pm$ 8,4 лет у средней и 63,1 $\pm$ 15,9 у тяжелой. Возрастные группы достоверно отличались друг от друга. Диагностика уровня INF- $\gamma$  и IL-2 была выполнена серологическим методом с измерением оптической плотности.

**Результаты.** Уровни INF- $\gamma$  легкой группы составила 2,3 $\pm$ 2,4; у средней 9,1 $\pm$ 4,7 и 1,5 $\pm$ 0,8 у тяжелой, что достоверно отличались друг от друга ( $p < 0,05$ ). Тяжелая группа пациентов отличалась крайней низкой активностью INF- $\gamma$ .

IL-2 был представлен 8,6 $\pm$ 2,5 у легкой, 5,2 $\pm$ 2,6 у средней и 2,2 $\pm$ 1,5 у тяжелой групп. При анализе трендов уровня IL-2, был отмечен тренд уменьшения активности IL-2 с утяжелением течения заболевания ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, можно предположить, что недостаточная выработка INF- $\gamma$  и IL-2 в начальных этапах заболевания может привести к утяжелению состояния пациентов с COVID-19.

## **ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩАЯ И ГЕМОСТИМИЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА, ПРИМЕНЯЕМОГО ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ**

Турдалиева П.К.

Ферганский государственный университет

**Целью исследования** являлось изучение иммуностимулирующей и гемостимулирующей активности растительного сбора при экспериментальной гемолитической анемии.

В состав растительного сбора (фитоэкстракта) входят: листья подорожника большого - 1,5 г, трава шалфея мускатного - 1,5 г, трава шандры обыкновенной - 1 г, трава цикория обыкновенного - 1 г, трава одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg. S.L.) – 2 г. Существенно большое содержание Fe, Mn, Co, Cr, Zn и Cu у растений приготовленного сбора позволяет предполагать их более выраженную противоанемическую активность. Для эксперимента в работе использованы белые беспородные мыши 2-3-месячного возраста массой 18-23 г. При создании экспериментальной модели фенилгидразиновой анемии у мышей наблюдается развитие глубокого иммунодефицита, что проявляется угнетением выработки антител на тимусзависимый антиген ЭБ.

В результате исследования выявлено, что введение иммунодефицитным животным препарата растительного происхождения способствует восстановлению иммунных механизмов антителообразования у животных с фенилгидразиновой анемией и установлено, что фитоэкстракт обладает способностью повышать клетки в центральных и периферических органах иммунитета у животных, получавших серноокислый фенилгидразин, а также препарат растительного происхождения достоверно (в 1,8-3,0 раза) повышают уровень эритроцитов и лейкоцитов в крови мышей с фенилгидразиновой анемией.

## **МУТАЦИЯ ГЕНА CYP3A5 КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРЕКРЕСТА БА И ХОБЛ**

Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А., Каюмов А.А.  
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

**Актуальность.** Перекрест бронхиальной астмы и ХОБЛ является серьезной медикосоциальной проблемой здравоохранения. По данным ряда ученых семейство генов CYP3 отвечают за биотрансформацию ингаляционных кортикостероидов при участии цитохрома P450. Изменения структуры генов приводит к уменьшению чувствительности бронхиального дерева к ИГКС и как следствие более тяжёлому течению бронхиальной астмы.

**Цель исследования.** Изучить распространенность мутации гена CYP3A5, полиморфизм A6986A среди обследованных пациентов с БА, ХОБЛ и ПБАХ.

**Материалы методы исследования.** Для проведения исследования было обследовано 60 пациентов с диагнозами БА, ХОБЛ, ПБАХ. Критериями включения явилось возраст старше 18 лет. Обследование проведено в Институте иммунологии и геномики человека.

**Результаты исследования.** Среди обследованных больных 49 не имели мутацию (G/G), 10 были гетерозиготные (G/A), и только 1 был гомозиготный (A/A) по изучаемой мутации полиморфизма A6986A гена CYP3A5. При сравнении клиники у 11 пациентов с мутацией с 49 пациентами без мутации оказалось что течение заболевания у них была более тяжелой, количество обострений в год было больше и чувствительность к ИГКС была низкой.

**Выводы.** Таким образом, генотип AG и аллель A (ген CYP3A5, полиморфизм A6986A>G) ассоциирован с потребностью в большем объеме контролирующей терапии при бронхиальной астме и перекресте.

## **УРОВЕНЬ ИММУНОКОМПЛЕКСНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ**

Хамдамов Б.З.<sup>1</sup>, Набиева У.П.<sup>2</sup>, Эшбеков М.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека,

<sup>3</sup>Самаркандский государственный медицинский университет

Гломерулонефрит (ГН) – это группа заболеваний с иммуновоспалительным поражением клубочков, который может иметь как острое, так и хроническое течение. Обычно установить хронический ГН удается, когда уже произошли значительные, необратимые повреждения в почках с развитием нефросклероза и упущена возможность патогенетической терапии, предотвращающей прогрессирование патологического процесса в почках. Приведенное диктует необходимость поиска новых биомаркеров, использование которых позволило бы своевременно установить прогрессирование, хронизацию ГН и назначить своевременное патогенетическое лечение ГН.

Для достижения поставленной цели исследования отобрано 110 больных ГН. Длительность заболевания – от дебюта ГН до 19 лет (в среднем  $9,1 \pm 3,4$  года). В дебюте заболевания исследовано 24 больных (острый ГН), в обострении хронического ГН 86 пациента. ГН диагностировали по результатам клинико-биохимических и лабораторных методов исследования.

Результаты исследования указывают на целесообразность мониторинга уровня цитокинового, иммунного и тиреоидного статуса у больных ГН, так как они позволяют прогнозировать, по какому клиническому варианту будет развиваться заболевание. Показана эффективность использования интегральных показателей для прогнозирования варианта клинического течения ГН и раннего подбора соответствующего вида лечебных процедур.



## **ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОТИПОВ ГЕНА COL1A1 RS1800012 И TNFA-308G/A С ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Шадманова Д.С.,<sup>2</sup> Шамсутдинова М.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия,

<sup>2</sup>РНЦЭМП

**Актуальность.** За последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты внематочной беременности, которая имеет стойкую тенденцию к росту во всем мире, достигая 1,3-2,6% среди всех беременностей.

**Целью данного исследования** явилось изучение ассоциации полиморфизма генотипов гена *coll1a1* rs1800012 и TNF $\alpha$ -308G/A с внематочной беременностью в узбекской популяции.

**Материал и методы.** В настоящее исследование были включены 50 женщин с установленным диагнозом ЭБ. Согласно поставленной цели все обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1-ю группу вошли 25 женщин с ЭБ и с ВЗОМТ, 2-ю группу составили 25 женщин с ЭБ без ВЗОМТ (воспалительные заболевания органов малого таза).

**Полученные результаты.** При сравнительном анализе генотипов TNF $\alpha$  -308G/A по GG генотипу были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 0.264; 95% CI: 0.093 >0.264 > 0.754;  $\chi^2=6.717$  (p=0.009549)). При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены различия между частотой встречаемости у больных и контрольной группой (23,88% и 9,72% соответственно; OR = 3.783; 95% CI: 1.326 >3.783 > 10.795;  $\chi^2=6.717$  (p=0.009549)). Далее при сравнительном анализе генотипов *coll1a1* rs1800012 по GG генотипу не были выявлены достоверные различия между больными и контрольной группой (OR = 1.153; 95% CI: 0.477 >1.153 > 2.788;  $\chi^2=0.1$  (p=0.751974)).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм - *coll1a1* rs1800012 не вносит значительный предрасполагающий вклад к развитию внематочной беременности.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С COVID-19**

Шамсутдинова М. И.<sup>1</sup>, Широных Д. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентская медицинская академия,

<sup>2</sup>Республиканский специализированный центр «Зангиота №1»

**Актуальность.** Одной из наиболее частых клинических особенностей пациентов с COVID-19, является лимфоцитопения, что во многих случаях может приводить к сепсису с летальным исходом.

**Материал и методы исследования.** С этой целью нами обследованы 60 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 (34 мужчин и 26 женщин), которые были госпитализированы в больницу ГУ «Специализированная больница «Зангиота 1»». При лечении использовали дополнительно к протоколу человеческий иммуноглобулин 10% 50 мл (Bioven Mono®, Украина), с дозой 10 мл/кг в течение первых суток согласно инструкции.

Человеческий иммуноглобулин уменьшает саморазрушение клеток, опосредованное фагоцитозом (Gelfand 2012), модулирует цитокины, включая интерлейкины IL-1, 2, 3, 4, 5, 10, фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и продукции антагониста цитокина (антагониста рецептора ИЛ-1) (Andersson et al., 1996), нарушая способность зрелых дендритных клеток (ДК) продуцировать ИЛ-12 и повышая их способность продуцировать ИЛ-10 (Baury et al. 2003; Оти и др. 2012), а также расширение разнообразия репертуара лимфоцитов для стимуляции развития лимфоцитов, а также для улучшения функции лимфоцитов (Pires et al. 2010).

**Выводы.** Применение нами человеческого иммуноглобулина в качестве дополнительной терапии при лечении коронавирусной инфекции улучшило иммунодефицитное состояние пациентов, положительно повлияло на лимфоцитопению, которая является неблагоприятным прогностическим признаком COVID-19.

## **ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОИММУННЫХ МАРКЕРОВ ПРИ КАРДИТАХ У ДЕТЕЙ**

Юсупова Г.К.<sup>1</sup>, Ашурова Д.Т.<sup>1</sup>, Набиева У.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский Педиатрический медицинский институт,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Результаты ряда исследований показали, что различные аутоантитела могут быть вовлечены в патогенез поражения сердца не только при системных аутоиммунных заболеваниях, но и при структурно-функциональных поражениях самого сердца без аутоиммунной патологии. Антитела к денатурированной (однонитевой) ДНК они служат маркерами аутоиммунного процесса и имеют важное диагностическое значение.

В ходе исследования нами были исследованы 35 детей с острым кардитом в возрасте от 1 года до 14 лет. Определение содержания оДНК было проведено методом ИФА с помощью коммерческих наборов производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ). Среди пациентов у 28,6% (10 человек) результат определения оДНК был положительным, а у остальных 71,4% (25) пациентов отрицательным. При корреляционном анализе между уровнем аутоантител к оДНК и изученными нами иммунологическими показателями, выявлена достоверная сильная прямая корреляционная связь ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ) между уровнем аутоантител к оДНК и степенью экспрессии CD+16 субпопуляций лимфоцитов. При подсчете относительных рисков выявления аутоиммунных маркеров среди больных с кардитами определено, что частота выявления аутоиммунных маркеров в 1,5 раза выше среди больных с повышенным уровнем экспрессии CD+16 субпопуляций лимфоцитов по сравнению с больными с нормальным уровнем экспрессии CD+16 субпопуляций лимфоцитов.

Таким образом, выявление прямой связи между уровнем экспрессии CD+16, CD+25 субпопуляций лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов и уровнем оДНК, показывает наличие иммуноопосредованного аутоиммунного звена в патогенезе кардитов у детей, что является базой, способной открыть новые перспективы в лечении и профилактике кардитов у детей.

## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абдихакимов А.Н., 169,176  
Абдуллаева В.К., 169,182  
Агзамова Т.А., 179,182  
Azimova S. B., 177  
Алиев Б.А., 169  
Ализаде С.А., 170  
Арипова Т.У., 176  
Asragova N. M., 177  
Ахмеджанова З.И., 170,173  
Ахметшин Р.З., 174  
Ашурова Д.Т., 186  
Галиева Г.А., 171  
Gültekin H., 171  
Данилова Е.А., 170,172  
Джамбекова Г.С., 172,173,175,176  
Жанабаева Г.У., 173  
Жиемуратова Г.К., 174,176  
Осинская Н.С., 172  
Ибрагимова С.З., 176  
Имаева Л.Р., 174  
Иноятов А.Ш., 180  
Искандаров Ш.Т., 175,176  
Исламова М. С., 175  
Исмаилова А.А., 169,174,175,176  
Каримов Д.А., 170  
Кадырова А.М., 174,176  
Каландарова А.Н., 174,176  
Каюмов А.А., 177,184  
Кдырбаева Ф.Р., 177  
Китапова Р. Р., 178  
Курбанов БИ., 172  
Kurbanov F., 178  
Мавзютова Г. А., 171  
Мавлянов С. И., 175  
Мирсаева Г.Х., 171  
Набиева У.П., 179,182,184,186  
Нуралиев Н.А., 182  
Османбаева К.Б., 173  
Расулов Э.М., 170  
Расулова М.А., 179  
Рауфов А.А., 184  
Рузибоев К.Ш., 179  
Свирина А.С., 181  
Собиров У.Ю., 173,180  
Таирова С.Ф., 182  
Туйчиев Ш.Т., 182  
Турабова Н. Р., 183  
Турдалиева П. К., 183  
Урунова Д.М., 170  
Файзуллаева Н.Я., 184  
Хабибуллаев Ш.З., 169,176  
Хамдамов Б.З., 184  
Хамраева И.У., 180  
Хасанова Г.М., 181  
Хунафина Д.Х., 174  
Хуснидинова С.Х., 172  
Шадманова Д. С., 185  
Шамсутдинова М. И., 183,185  
Ширинов Д. К., 185  
Эшбеков М.А., 184  
Юсупова Г.К., 186

## НЕКРОЛОГ



### ПАМЯТИ АКАДЕМИКА АН РУз НАРИМАНА КАДЫРОВИЧА МУРАТХОДЖАЕВА

В июне 2023 года исполнилось бы 95 лет со дня рождения и 65 лет научной, педагогической и общественной деятельности профессора, академика АН РУз Наримана Кадыровича Муратходжаева

Среди крупных ученых независимого Узбекистана особое место занимает один из основоположников школы онкологов и радиологов академик АН РУз., доктор медицинских наук, профессор Нариман Кадырович Муратходжаев. Он был талантливым организатором здравоохранения Узбекистана, замечательным педагогом и крупным ученым в области клинической онкологии и радиологии. Как организатор здравоохранения он смог создать мощную клиническую базу в Республиканском Онкологическом Научном Центре на уровне мировых стандартов по всем направлениям онкологии. Благодаря плодотворной научной работе в различных областях онкологии его имя стало известным в широких кругах медицинской общественности страны и за ее пределами. Развитие онкологии в последние 30 лет тесно было связано с его именем.

Н.К. Муратходжаев родился 17 июня 1928 года в городе Ташкенте в семье служащего. 1951 г. окончил Ташкентский медицинский институт, служил в рядах Советской Армии: с 1951 по 1955 г.г. в Германии, с 1955 по 1960 г.г. в Военно-медицинской Академии (г. Ленинграде), где по окончании клинической ординатуры был назначен начальником отделения радиотерапии Военно-медицинской академии и занимался научной, лечебной и педагогической работой.

Н.К. Муратходжаев с февраля 1963 г. работал в Республиканском Онкологическом Научном Центре МЗ РУз., где последовательно был заведующим радиологическим отделом, заместителем директора по науке, а с 1977 - 2000 годы директором Центра.

1974 – 1998 г.г. по совместительству работал заведующим кафедрой онкологии II го Ташкентского Государственного медицинского института.

С 1961 г. – кандидат медицинских наук, с 1969 г. – доктор медицинских наук, с 1970 г. – профессор, с 1992 г. – заслуженный деятель науки РУз., с 1995 г. – член корреспондент, с 2000 г. – академик АН РУз.

Им опубликовано 340 научных работ, в том числе 9 монографий, часть которых опубликованы зарубежом, подготовлено 13 докторов наук и 41 кандидатов наук. Он автор 19 авторских свидетельств на изобретение и патентов.

Основное направление научных исследований – разработка актуальных проблем эпидемиологии, патогенеза, ранней диагностики и комплексного лечения злокачественных опухолей. Н.К. Муратходжаев организовал оригинальную школу онкологов и радиологов в Узбекистане. Характерной особенностью этой школы является изучение этнической особенности, эпидемиологии злокачественных опухолей, использование новейших достижений ядерной физики, молекулярной биологии, генетики и иммунологии для решения теоретических и клинических аспектов онкологии и создании производственной базы (опытного завода) для практической реализации научных разработок. На базе экспериментальной онкологии Центра созданы новые противоопухолевые препараты, которые начали использовать в лечении злокачественных опухолей различных локализаций. К достижениям этой школы следует отнести радиоизотопное сканирование внутренних органов, мегавольтной лучевой терапии опухолей, разработку и внедрение новых методов лечения рака, основанных на физических факторов (токов высокой частоты, ультразвука, криогенной и лазерной техники), создание и

промышленный выпуск радиоиммунных и иммуноферментных наборов для диагностики новообразований различных органов и систем человека.

Ему принадлежит заслуга внедрения в стране метода комбинированного и комплексного лечения с использованием локальной и общей гипертермии ряда злокачественных опухолей- молочной железы, легкого, опухолей головы и шеи, мягких тканей и прямой кишки.

Н.К. Муратходжаев как организатор здравоохранения и директор крупнейшего научно-исследовательского института уделял особое внимание на раннюю диагностику злокачественных опухолей в различных регионах и в целом в Узбекистане. Он удачно соединял в себе прогрессивную мысль ученого онколога и талантливого ученого организатора. Активное участие принимал в проведении III Всесоюзного съезда онкологов СССР, различных конгрессов, конференций и крупных научных исследований на Международном уровне.

Научные достижения Н.К. Муратходжаева и его школы неоднократно докладывались на Международных онкологических и радиологических конгрессах, всесоюзных съездах и конференциях.

Обширен круг его научно-общественной работы: более 15 лет до распада СССР он был заместителем Председателя Всесоюзного научного общества онкологов, членом редсовета всесоюзных журналов «Вопросы онкологии» и «Медицинская радиология» Будучи главным радиологом МЗ РУз (1966-1978 г.г.) и главным онкологом МЗ РУз (с 1978 по 1995 г.г.) он внес весомый вклад в организационное укрепление и развитие радиологической и онкологической службы республики, в разработке научных основ и ее организации. Он был членом Президиума ВАК РУз, президентом Узбекстанского противоракового общества (1992-2000 г.г.) сопредседателем научного совета МЗ РУз по злокачественным опухолям (1977 – 2000 г.г.), председателем проблемного совета АН РУз «Генетические основы патологии человека» (1993 – 2000 г.г.).

Большой вклад в развитие отечественной онкологии Н.К. Муратходжаев внес своей педагогической деятельностью. Его лекции, доклады, клинические разборы отличались четкостью, логичностью, последовательностью, глубоким содержанием и информативностью.

Н.К. Муратходжаев умер 30 апреля 2007 г. Крупный ученый, онколог, радиолог, талантливый организатор здравоохранения, замечательный педагог и человек, таким вошел в историю отечественного здравоохранения Нариман Кадырович Муратходжаев.

*Ассоциация онкологов Узбекистана,  
Общество радиологов Узбекистана*

Сдано в набор 9.06.2023. Подписано в печать 4.07.2023.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 60.  
Усл. печ. л. 11,8. Уч. изд.л. 11,2.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз  
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.