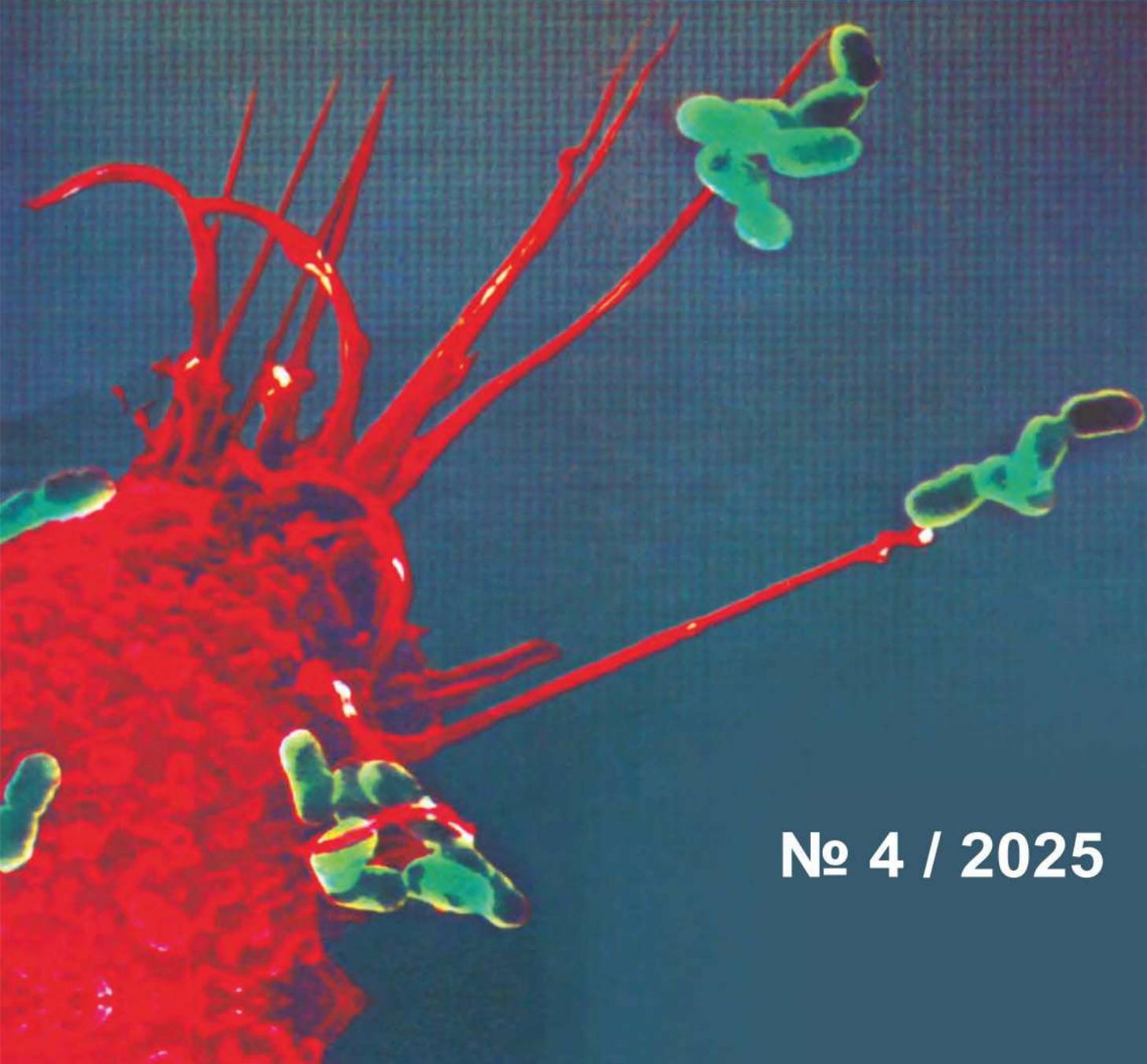


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2025

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2025

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – *профессор Тулаганов А. А.*

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович - д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Туляганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав.редактора), – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна – (зам.глав. редактора), д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н.ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Қосимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
18. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
19. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь). – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
20. Ражабов Гулом Ҳурсанович - к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколегии:

21. Хамирова Гулозод Махсутовна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
22. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., каф.едры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

Ташкент – 2025

УДК: 616379-00864

ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЙИРИНГЛИ – НЕКРОТИК АСОРАТЛАРИНИ ДАВОЛАШНИНГ АСОСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ

Абдуллаев Сайфулло Абдуллаевич, Ибодуллоев Авазбек Зафарович

Самарканд Давлат Тиббиёт Университети

sayfulloabdullayevich@gmail.com

Таянч сўзлар: қандли диабет, юмшоқ тўқима инфекциялари, йирингли-некротик фасциит.

XXI асрда ҳамон тўлиқ ечимини топмаган муҳим муаммолардан бири – бу қандли диабетнинг оғир асоратларини самарали даволаш масаласидир. Қандли диабетнинг энг жиддий асоратларидан бири – диабетик панжা синдроми бўлиб, унинг фонида ривожланадиган юмшоқ тўқималардаги яллиғланиш ҳолатлари 25 – 30% ни ташкил қилмоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, қандли диабет касаллиги ногиронликка олиб келувчи сабаблар орасида биринчи, ўлим ҳолатлари бўйича эса учинчи ўринни эгаллайди. Шу сабабли XXI асрда қандли диабет “ноинфекцион пандемия” сифатида баҳоланмоқда. Қандли диабет фонида ривожланадиган юмшоқ тўқималардаги ва диабетик панжা синдроми доирасида учрайдиган йирингли-некротик асоратларни самарали даволаш муаммоси клиник хирургиянинг долзарб йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда.

Ушбу тадқиқотда Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмасининг йирингли-септик бўлимида ва Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-сонли кўп тармоқли клиникасида даволangan қандли диабет II типи билан, диабетик панжা синдроми ва юмшоқ тўқималардаги турли йирингли – некротик фасциитлар билан 86 нафар бемор устида қузатув олиб борилди. Улардан 46 нафар эркак, 40 нафар аёл. Беморларнинг ёши 28 ёшдан 76 ёшга ча бўлиб, шундан 87% и 40–76 ёш орагида эканлиги аникланди. Диабет анамнези 8 йилдан 21 йилгача бўлган. Қандли диабет асорати бошлангандан сўнг шифохонага мурожаат қи-

ситетининг 1-сонли кўп тармоқли клиникасида даволанган, юмшоқ тўқималарнинг йирингли-некротик яллиғланишлари билан қандли диабетга чалинган 86 нафар беморнинг даволаш натижалари таҳдил қилинди.

Ишнинг мақсади. Қандли диабет билан юмшоқ тўқималардаги йирингли-некротик асоратларни маҳаллий ва хирургик даволашда комплекс технологияларни ишлаб чиқиш.

Ишнинг материали ва текшириш усуслари. Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмасининг йирингли-септик бўлимида ва Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-сонли кўп тармоқли клиникасида даволанган қандли диабет II типи билан, диабетик панжা синдроми ва юмшоқ тўқималардаги турли йирингли – некротик фасциитлар билан 86 нафар бемор устида қузатув олиб борилди. Улардан 46 нафар эркак, 40 нафар аёл. Беморларнинг ёши 28 ёшдан 76 ёшга ча бўлиб, шундан 87% и 40–76 ёш орагида эканлиги аникланди. Диабет анамнези 8 йилдан 21 йилгача бўлган. Қандли диабет асорати бошлангандан сўнг шифохонага мурожаат қи-

лиш муддати ўртача 33,3 кунни ташкил қилган. Кеч мурожаат қилиш сабаблари сифатида — беморларда диабет ҳақида етарли тушунчанинг мавжуд эмаслиги ва амбулаторияда тўлиқ текширувдан ўтмаганлиги аниқланган. Айрим bemorlar оёқларнинг панжа соҳасида йирингли жараён бошланишига қарамай, узоқ вақт врачга мурожаат қилмаган.

Тахлил қилинган 86 bemordan 48 нафари қишлоқ аҳолиси, 38 нафари шаҳарда истиқомат қилувчилар бўлган. Кузатувлар давомида маълум бўлдики, bemorlar орасида оёқларини иситиш мақсадида турли иссиқ сув тўлдирилган идишлар, электр иситгичлардан фойдаланганлар ва натижада терининг куйиш ҳолатлари хам кузатилган.

Қандли диабетнинг келиб чиқиш сабаблари сифатида: ирсий омиллар – 61%, тамаки чекиши – 24%, спиртли ичимлик истеъмоли – 23% (асосан эрекклар орасида) ва ортиқча вазн 48% ҳолатларда қайд этилган. Қандли диабет билан мурожаат қилганлар орасида қуидаги йўлдош касалликлари аниқланди: юрак-қон томир тизимида – 77%, буйракларда – 54%, жигар, ўт йўллари ва сурункали обструктив бронхит – 57%. Қари ёшли bemorlarda 2–3 та қўшма касалликлар мавжуд бўлган.

Тўғри ташхис қўйиш мақсадида ультратавушли доплерография, рентгенография, МРТ, МСКТ, контрастли ангиография, қон ва сийдикнинг умумий ва биокимёвий таҳлиллари, иммунологик мониторинг ўтказилди. Барча ҳолатларда мутахассислар – эндокринолог, кардиолог, ангиолог,

анестезиологлар ва айрим ҳолатларда дерматолог билан маслаҳатлашув олиб борилди.

Беморлар икки гурухга ажратилиб ўрганилди:

- 1-турӯҳ (42 нафар) bemor анъанавий овқатланиш, маҳаллий ва умумий хирургик даволаш усуслари қўлланилди.

- 2-турӯҳ (44 нафар) bemorларнинг ҳар кунги озиқланиш рационига ва даволаш тадбирларига биологик фаол қўшимчалар — лецитин, Омега-3, наҳант балиғининг жигари мойи, В ва Е гурух витаминалари қўшилди.

Ишнинг натижалари ва муҳокамаси. Охириги йилларда биз қандли диабет билан оғриган, юмшоқ тўқималарда йирингли-некротик асоратлар ривожланган bemorларда нутрисептик усуслардан фойдаландик. Биологик фаол қўшимчаларни ҳар кунги рационга киритиш муҳим деб ҳисоблаймиз. Улар қаторига лецитин, яrim туйинмаган ёғ кислоталари, В ва Е витаминалари киради.

Қандли диабет билан йумшоқ тўқималардаги йирингли – некротик фасциитлар асоратларини хирургик даволашда биз қуидаги тамойилларга асосландик:

1. Флегмона ва абсцессларни ўз вақтида радикал усулда очиш.
2. Некрозга учраган тўқималарни – некрэктомия қилиш.
3. Ярани адекват ҳолда санация қилиш ва дренажлаш (абдовлаш).

Биз амалиётда узун ва кенг кесмалар орқали флегмона ва абсцессларни очиб, тўлиқ санация қилдик, ўлган тўқималарни радикал равишда олиб ташладик. Ахволи оғир bemorларда

аввал енгиллаштирувчи кесмалар қилиб, кейин тўлиқ радикал операция ўтказилди.

Айрим bemорларда диабетик панжা синдроми ва септик ҳолат сабабли умумий наркозни кўтаролмаслиги аниқланганда, маҳаллий ва спинал анестезия остида бир лаҳзали ампутация (болдирнинг пастки учлигидан) амалга оширилди. Кейинчалик bemор ҳолати барқарорлашгач, ампутация сатҳи белгиланиб, радикал операция бажарилди.

Иккинчи гурух (янги технологиялар асосида даволанган 44 bemор) да яраларнинг тозаланиши анъанавий гурухга нисбатан 7–8 кун эртароқ кузатилди. Яраларга чок қўйиш ҳам шунга мос равишда эртароқ қўйилди ва шифохонада даволаниш муддати 7–8 кунга қисқарди.

Қандли диабет билан боғлиқ йирингли-некротик асоратлар кўпинча сепсистга олиб келади. Бу интоксикация фонида организмда оқсил, ёғ, углевод алмашинувининг бузилиши ва озиқа моддаларда нутриентлар

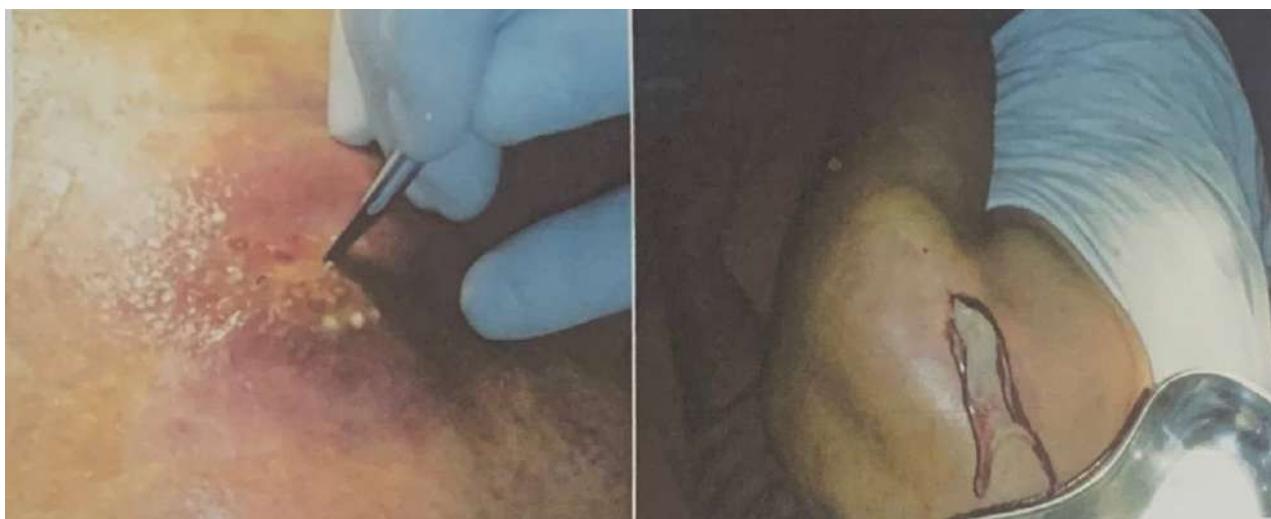
етишмовчилиги сабабли иммун ҳимоясининг сусайиши билан боғлиқ. Шу сабабли энтерал ва парэнтерал озиқлантириш муҳим ҳисобланади. Биз амалиётда йирингли – некротик асоратлар билан сепсис кузатилган bemорларда “Нутрифлекс” инфузион эритмасини қўллаб яхши натижаларга эришдик.

Клиник тасвири. Бемор Ш., 54 ёшда. Анамнезда: думғоза соҳасида чипқон чиққан, ўзи турли мойлар суртиб даволаган. Клиникага кеч мурожаат қилган. Ташхис: думғоза соҳасида карбункул. Асорати: ўнг елка, ўнг сон ва чап бўлдир флегмонаси. Некротик фасциит. Сепсис.

Юлдош касалликлар: Қандли диабет, 2-тур; юрак ишемик касаллиги; синусли тахикардия.

Махсус тайёргарлиқдан сўнг операция қилинди: ўнг елка, ўнг сон ва чап болдиридаги флегмоналар очилди, некрэктомия қилинди.

Операциядан кейин 4 марта босқич-ма-босқич некрэктомия амалга оширилди. Яралар тўлиқ некротик тўқималардан тозалангач, чоклар қўйилди.



1-расм. А. Беморнинг ўнг елка юқориги учлиги инъекциядан кейинги флегмонаси. Қандли диабет II типи. Операциягача бўлган қўриниши



2-расм. Б. Флегмонани очилиши ва ундан кейинги холати

Хуноса: Қандли диабетда юмшоқ тўқималардаги йирингли-некротик асоратларни даволашда уларни ўз вақтида аниқлаш, ҳар қунлик овқатлашиш рационига биологик фаол нутрицептикларни қўшиш ҳамда ўтказилган маҳаллий ва комплекс радикал хирургик даволаш усуллари энг оптималь усул ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдуллаев С. А., Джалолов Д. А. Особенности течения болезни Фурнье при сахарном диабете //Наука в современном мире: приоритеты развития. - 2020. - №. 1. - С. 9-11.

2. Абдуллаев С. А. и др. Проблема диагностики и лечения сепсиса при сахарном диабете // вестник врача - С. 6.

Пасхалова Ю. С. 3-й Международный научно-практический конгресс» Сахарный диабет и хирургические инфекции» Москва, 14-16 ноября 2017 года //Раны и раневые инфекции. - 2017. - Т. 4. - №. 4. - С. 6-11.

Юлдашев Ф., Абдуллаев С., Курбонов Э., Джалолов Д. Кандли диабетда юмшоқ тукималарнинг йирингли некротик ялиғланишининг сепсис асоратини даволаш муаммолари // Тенденции и перспективы развития

науки и образования в условиях глобализации.-2020. - №57. -С. 445-447.

S. Abdullaev S., Akhmedov A. T. A., Djalolov D. Problems of surgical tactics for the treatment of diabetic foot syndrome/International Journal of Advanced Science and Technology. - 2020. - Т. 29. - №. 05. - С. 1836-1838.

6. Abdullaev Sayfulla Abdullaevich, Babajanov Axmadjan Sultanbayevich, Kurbanov Erkin Yusufovich, Toirov Abduxomid Suvonkulovich, Abdullaeva Lola Sayfullaevna, Djalolov Davlatshokh Abduvohidovich, Problems of Sepsis Diagnostic and Treatment in Mellitus, American Journal of Medicine and Medical Sciences, Vol. 10 No. 3, 2020, pp. 175-178. doi: 10.5923/j.ajmms.20201003.09.

РЕЗЮМЕ
**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Абдуллаев Сайфулла Абдуллаевич, Ибодуллоев Авазбек Зафарович

Самаркандинский государственный медицинский университет

sayfulloabdullayevich@gmail.com

Ключевые слова: сахарный диабет, инфекции мягких тканей, гнойно-некротический фасциит.

Одним из самых серьезных осложнений сахарного диабета является синдром диабетической стопы, при котором воспалительные процессы в мягких тканях составляют 25–30%.

В данном исследовании проанализированы результаты лечения 86 больных с сахарным диабетом и гнойно-некротическими воспалениями мягких тканей, проходивших лечение в гнойно-септическом отделении медицинского объединения города Самарканда и в первой многопрофильной клинике Самаркандского государственного медицинского университета.

SUMMARY

MAIN CHARACTERISTICS OF THE TREATMENT OF PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS

Abdullaev Sayfulla Abdullayevich, Ibodulloev Avazbek Zafarovich

Samarkand State Medical University

sayfulloabdullayevich@gmail.com

Keywords: diabetes mellitus, soft tissue infections, purulent-necrotic fasciitis.

One of the most serious complications of diabetes mellitus is diabetic foot syndrome, with inflammatory conditions of the soft tissues developing in its background, accounting for 25–30%.

The problem of effectively treating purulent-necrotic complications in soft tissues and diabetic foot syndrome remains one of the urgent areas of clinical surgery. This study analyzed the treatment outcomes of 86 patients with diabetes mellitus suffering from purulent-necrotic inflammations of soft tissues treated in the purulent-septic department of the Samarkand city medical association and the 1st multidisciplinary clinic of Samarkand State Medical University.

YANGI SUPRAMOLEKULYAR KOMPLEKS BIRIKMANING GIPOLIPIDEMIK FAOLLIGINI ANIQLASH

**Abdullayeva Mashhura Ikromjonovna,
Inoyatova Feruza Xidoyatovna**

*Toshkent tibbiyot akademiyasi
mashhura.ikromjonovna@mail.ru*

Kalit so'zlar: alkogolli gepatoz, noalkogol yog'li gepatoz, triglitserid, xolesterin, supramolekulyar kompleks birikma.

Hozirgi kunda keng tarqalib borayotgan va o'lim xavfi yuqori bo'lgan yurak qon tomir tiziimi kasalliklari giperlipidemiya rivojlanishi tufayli xavfli kasalliklar sanaladi. Shu sababdan, gipolipidemik faollikkha ega bo'lgan yangi dori vositalarini yaratish muhim sanaladi. Alkogolli (40% li etil spirit 10 kun mobaynida) va noalkogol yog'li gepatoz modelida (yuqori yog'li parhez, suv o'rniga 10% glyukoza-fruktoza eritmasi 20 hafta mobaynida) kalamushlar qon zardobida xolesterin hamda triglitserid ko'rsatkichlariga yangi mahalliy o'simlikdan olingan glitsirrizin kislotaning monokaliyli tuzini gall kislota bilan hosil qilgan supramolekulyar kompleks birikmaning ta'siri o'rganildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, GKMKT:Gall kompleksi o'tkir yog'li gepatoz modelida yuqori gipolipidemik faollikni ko'rsatdi, qon zardobida xolesterin va triglitserid miqdorini kamaytirdi hamda uning 100 mg/kg miqdori eng samarali ta'sir etdi va keyingi tadqiqotlar uchun faol miqdor sifatida tanlab olindi. Keyingi bosqichda noalkogol yog'li gepatoz modelida GK-MKT: Gall supramolekulyar kompleks

birikmasi giperxolesterinemiya va gipertriglitseridemiyani samarali kamaytirdi.

Kirish. Hozirgi kunda dunyo bo'y lab keng tarqalib borayotgan ateroskleroz, yog'li gepatoz, metabolik sindrom va boshqalar giperlipidemiya rivojlanishi tufayli xavfli kasalliklar sanaladi. Gipolipidemik faollikkha ega bo'lgan yan dori vositalarini yaratish muhim sanaladi.

Bu borada gitsirrizin kislota antiaterosklerotik aktivlikka ega bo'lib, ushbu faollikni o't kislota sintezini kuchaytirish va fosfolipaza A2 aktivligini ingibirlash orqali namoyon qiladi. Glitsirrizin kislotaning antiaterosklerotik faolligi bilan birga gipolipidemik faolligi ham ma'lum [1].

Glitsirrizin kislota Glycyrrhiza glabra (qizilmiya) ildizidagi shirin ta'mdag'i asosiy moddasi hisoblanadi. [2]. Noalkogol yog'li gepatozda GK ning antisteatoz ta'siri stearoil-KoA desaturasi va yog' kislotalar sintazasi faolligini pasaytirish, lipidlarning de novo sintezi elementlarini ingibirlash xususiyatlari bilan bog'lanadi [3].

Materiallar va tadqiqot usullari.

Giperlipidemiya alkogolli va noalkogol yog'li gepatoz (NAJYG) modellarida chaqirildi. Etanolning 40% li eritmasidan 10 ml/kg miqdorda oshqozonga 10 kun mobaynida kiritish orqali o'tkir gepatoz chaqirildi [4]. Bunda o'tkir gepatozga chalingan (davolanmagan) kalamushlarga GKMKT:GallK kompleksi bilan 50, 100 va 150 mg/kg miqdorda berildi. Hayvonlardan tahlil uchun qon tajribaning 14-kunida olindi va lipid ko'rsatkichlariga ta'siri biokimyoviy usullar orqali baholandi.

NAJYGni modellashtirish uchun 20 hafta mobaynida yuqori yog'li (eritligan mol yog'i) kombinatsiyalangan (suv o'rninga 10% fruktoza, 10% glyukoza) parhez (YPY) qo'llanildi. Taklif qilinayotgan GKMKT:GallK supramolekulyar kompleksi 4 hafta mobaynida har kuni 100 mg/kg miqdorda berildi. Tadqiqotning tegishli kunlarida kalamushlar harorati 0° - $+2^{\circ}\text{C}$ sovuq xonada dekaptatsiya qilindi va hayvonlarning qoni yig'ildi. So'ng yig'ib olingan qon 30 daqiqa mobaynida $+4^{\circ}\text{C}$ haroratda qoldirildi, 3000 aylanma/daqiqa tezlikda sentrifuga qilindi va qon zardobi yig'ib olindi. Qon zardobida xolesterin, triglitseridlар miqdori aniqlandi.

Natijalar va muhokama. Tadqiqot natijalariga ko'ra, GKMKT:GallK kompleksining tadqiq qilingan 50, 100 va 150 mg/kg miqdorlari kiritilgan hayvonlarda deyarli barcha lipid ko'rsatkichlari (triglitserid, xolesterin) nazorat guruhi dan statistik ahamiyatli farq qilib, natijalar intakt guruhi kalamushlariga yaqin bo'ldi va ular orasida statistik ishonarli farqlar kuzatilmadi (1-rasm). Tajribada GKMKT:GallK kompleksi o'tkir yog'li gepatoz modelida yuqori biologik faolli-

kni ko'rsatdi va uning 100 mg/kg miqdori eng samarali ta'sir etdi hamda surunkali NAJYG modelida optimal davolovchi faol miqdor sifatida tanlab olindi.

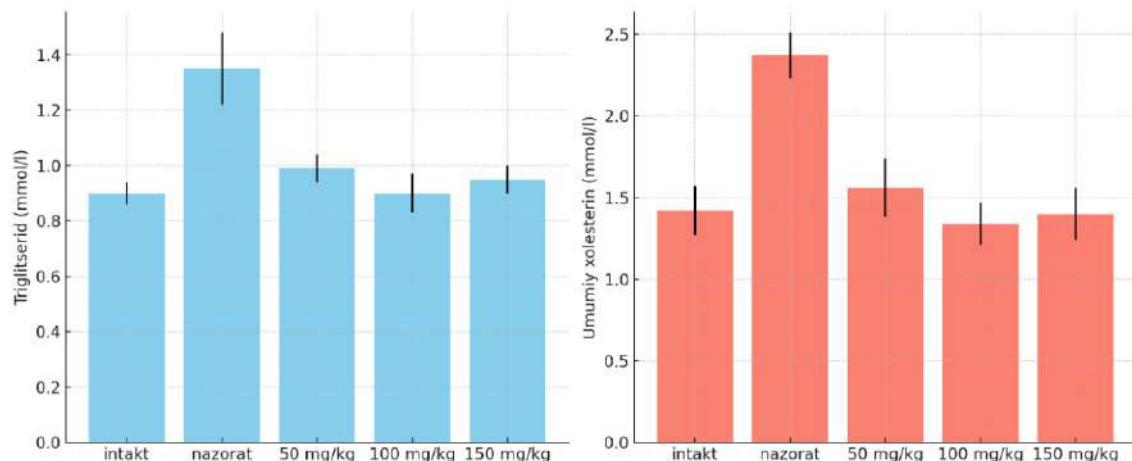
O'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra, GKMKT:GallK supramolekulyar kompleks birikmasining 50, 100 va 150 mg/kg dozalarida qo'llanilishi alkogolli yog'li gepatoz modeli induksiya qilingan kalamushlarda lipid metabolizmi ko'rsatkichlari, ya'ni triglitserid va umumiy xolesterin darajasini normallashtirishda samarali ta'sir ko'rsatdi. Nazorat guruhida triglitserid miqdori yuqori bo'lishi bilan patologik giperlipidemiyani aks ettiradi. GKMKT:GallK kompleksining 50 mg/kg dozasi triglitserid darajasini nazorat guruhiga nisbatan 26,7% ga; 100 mg/kg dozasi esa triglitserid darajasini to'liq normallashtirib, nazoratga nisbatan 33,3% ga; 150 mg/kg dozada esa bu ko'rsatkich 29,6% ga kamaydi.

Umumiy xolesterin ko'rsatkichlari ham nazorat guruhida yuqori ekanı kuzatildi. Kompleks qo'llangan guruhlar da ushbu ko'rsatkich sezilarli darajada pasaydi: 50 mg/kg dozada xolesterin nazoratga nisbatan 34,2%; 100 mg/kg dozada 43,5% kamayish; 150 mg/kg dozada esa 40,9% kamaydi va ushbu qiymatlar intakt guruh ko'rsatkichlariga statistik jihatdan yaqinlashdi. Kuzatilgan bu natijalar GKMKT:GallK kompleksining alkogol bilan induksiyalangan o'tkir yog'li gepatoz modeli sharoitida triglitserid va umumiy xolesterin miqdorini sezilarli darajada kamaytirish, ya'ni lipidlar metabolizmini samarali tartibga solish xususiyatiga ega ekanligini ko'rsatdi. Ayniqsa, 100 mg/kg dozasi eng yaqqol gipolipidemik faollik ko'rsatib,

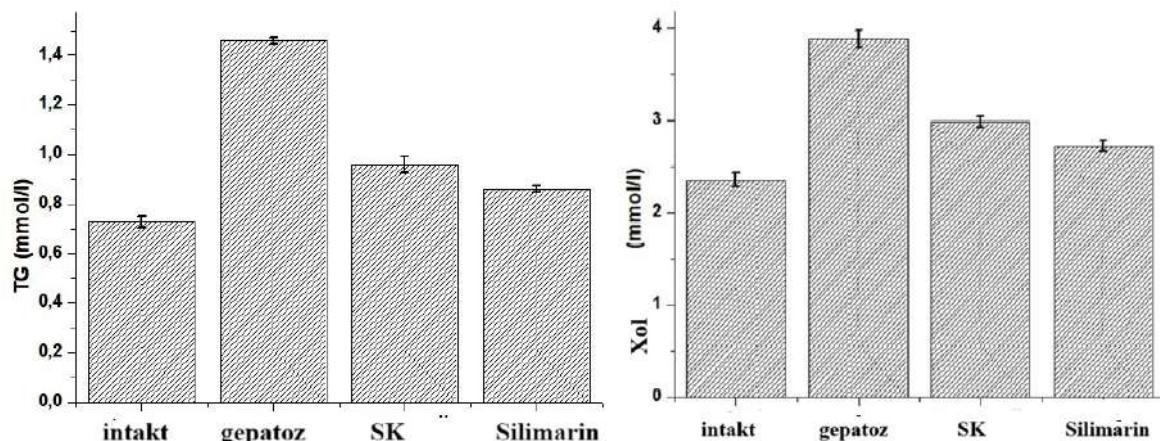
barcha asosiy lipid ko'rsatkichlarini deyarli sog'lom darajaga qaytargan bo'lib, mazkur dozani surunkali NAJYG modeli uchun optimal terapevtik miqdor sifatida tanlashga asos bo'lgan.

Noalkogol jigar yog'li gepatozida ham dislipidemik o'zgarishlar haqida xulosa chiqarish uchun qon zardobida xolesterin va triglitserid miqdorining o'zgarishini o'rgandik. Jigar yog'li gepatozida jigar shikastlanishining asosi bo'lib, giperxolesterinimiya va gipertriglitsiridiya rivojlanishi bilan kechuvchi lipid almashinuvining chuqur buzilishi bo'lib hisoblanadi. Noalkogol

yog'li gepatoz modellashtirilgan kalamushlarda xolesterin ko'rsatkichining intakt kalamushlarga nisbatan ortishi aniqlandi. Jumladan, yog'li gepatoz modellashtirilgan kalamushlarning qon plazmasida xolesterin ko'rsatkichlari intakt guruh ko'rsatkichlariga nisbatan 1,65 marotaba ortishi aniqlandi. Lipidlar almashinuvidagi bunday o'zgarishlarning sababi, xolesterin eterifikatsiyasi jarayonining buzilishi va natijada lipo-proteid birliklarda umumiyl xolesterin taqsimlanishining hamda organizmdan xolesterinning chiqib ketishining buzilishidir (2-rasm).



1-rasm. Alkogolli yog'li gepatoz modelida lipid ko'rsatkichlariga supramolekulyar kompleks birikmaning ta'siri



2-rasm. Noalkogol yog'li gepatoz modelida yangi supramolekulyar kompleks birikmaning lipid ko'rsatkichlariga ta'siri

Jigar xolesterin sintezini va lipoproteinlar metabolizmini amalgalashuvchi a'zodir. Shuning uchun, jigarning yog' bosishida xolesterin sintezi va lipoproteinlar sintezida nomutanosiblik kuzatiladi. Bu jarayonda GMG-KoA reduktaza fermentining faollashuvi ham giperxolesterinemiya sabab bo'ladi [5; 6]. Ma'lumki, xolesterin barcha hujayralar biologik membranasining asosiy komponentidir. Xolesterin miqdorining o'zgarishi o'z navbatida aterosklerozga sabab bo'lishi mumkin.

Triglitseridlar miqdori yog'li gepatoz modellashtirilgan guruhlarda 2,3 marotaba oshdi (2-rasm). Bu holat yuqori yog'li parhez natijasida jigar tomonidan yog'larning ortiqcha sintezi va oksidlanish jarayonlarining buzilishi bilan bog'liq. YG bilan bog'liq bo'lgan metabolik buzilishlarda triglitseridlarning ortiqcha to'planishi kuzatiladi, bu esa insulin rezistentligi, lipogenez va jigar hujayralarining yallig'lanishiga olib keladi [7].

Shuningdek, yog'li gepatozning rivojlanishida SREBP-1 va SREBP-2 (Sterol regulyator elementini bog'lovchi oqsil) transkripsion faktorlarining haddan tashqari faollashishi triglitserid va xolesterin sintezini kuchaytiradi [8]. Triglitseridlar miqdori yog'li gepatoz modellashtirilgan guruhlarda 2,3 marotaba oshgan bo'lsa, Karsil va GKMKT:GallK supramolekulyar kompleksi bilan davolangan guruhlarda nazorat guruhi nisbatan mos ravishda 34,24% va 41,1% pasaydi.

Xolesterinning miqdori nazorat guruhida sezilarli oshgan bo'lsa, Karsil va GKMKT:GallK supramolekulyar kompleksi bilan davolangan guruhda nazorat

guruhiga nisbatan mos ravishda 23,19% va 29,9% kamayishi aniqlandi.

Shunday qilib, yuqorida keltirilgan ma'lumotlar GKMKT:GallK supramolekulyar kompleksini gipolopidemik preparat sifatida, xususan yog'li gepatoz kasalliklarini davolashda keng qo'llash imkoniyatini ko'rsatadi. Taklif qilinayotgan GKMKT:Gall kislotasi kompleks birikmasi giperxolesterinemiyaga va gipertriglitseridemiyani kamaytirdi.

Xulosa. GKMKT:GallK supramolekulyar kompleks birikmasi alkogolli va noalkogol yog'li gepatoz sharoitida gipolipidemik ta'sir qilib, qon zardobida triglitserid va umumiyligida xolesterin miqdorini sezilarli darajada kamaytirdi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

- Диковский А.В., Закирова С.А. Фармацевтическая композиция для лечения гиперлипидемии. Ru Патент. 2019. Бюл. № 10.
- Abo El-Magd N.F. Glycyrrhizin ameliorates high fat diet-induced obesity in rats by activating NrF2 pathway // Life Sci. – 2018. – Vol. 193. – P.159–170.
- Wang C. Protective effects of glycyrrhizic acid from edible botanical glycyrrhiza glabra against non-alcoholic steatohepatitis in mice // Food Funct. – 2016. – Vol. 7 (9). – P. 3716–3723.
- Владислав О.Д. Эффективность комплекса лекарственных препаратов при экспериментальной жировой дистрофии печени белых крыс. Ветеринарный врач. 2022. 3. -С. 41-45. DOI 10.33632/1998-698X.2021_41_45.
- Gao XR, Chen Z, Fang K, Xu JX, Ge JF. Protective effect of quercetin against the metabolic dysfunction of glucose and lipids and its associated learning and

memory impairments in NAFLD rats. *Lipids Health Dis.* 2021 Nov 17;20(1):164. doi: 10.1186/s12944-021-01590-x. PMID: 34789244; PMCID: PMC8596093.

6. А.П.Трашков., Т.В. Б р у с ., А.Г.Васильев., М.Р. Артеменко, В.А. Печатникова, М.А. Гуменная. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом ремаксол // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 78–85. doi: 10.17816/PED8478-85.

7. James M. Eng and Jennifer L.

Estall. Diet-Induced Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Food for Thought on Sugar, Fat, and Cholesterol // Cells. -2021. -V.10. -1805. <https://doi.org/10.3390/cells10071805>.

8. Fukuda A., Sasao M., Asakawa E., Narita S., Hisano M., Suruga K., Ichimura M., Tsuneyama K., Tanaka K., Omagari K. Dietary fat, cholesterol, and cholic acid affect the histopathologic severity of nonalcoholic steatohepatitis in Sprague-Dawley rats // Pathol. Res. Pract. -2019. -V.215. -P.152599. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152599>.

SUMMARY

DETERMINATION OF THE HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY OF A NEW SUPRAMOLECULAR COMPLEX COMPOUND

**Abdullayeva Mashhura Ikromjonovna,
Inoyatova Feruza Khidoyatovna**

Tashkent Medical Academy

mashhura.ikromjonovna@mail.ru

Keywords: alcoholic hepatitis, non-alcoholic fatty hepatitis, triglyceride, cholesterol, supramolecular complex compound.

Currently, cardiovascular diseases, which are becoming increasingly widespread and have a high mortality risk, are considered dangerous due to the development of hyperlipidemia. Therefore, the creation of new drugs with hypolipidemic activity is deemed important. In models of alcoholic (40% ethyl alcohol for 10 days) and non-alcoholic fatty liver disease (high-fat diet, 10% glucose-fructose solution instead of water for 20 weeks), the effect of a supramolecular complex compound on cholesterol and triglyceride levels in rat blood serum was studied. This compound was formed by the monopotassium

salt of glycyrrhizic acid, obtained from a new local plant, with gallic acid. According to the research results, the MPSGA:Gall complex demonstrated high hypolipidemic activity in the model of acute fatty liver disease, reducing the levels of cholesterol and triglycerides in blood serum. Its dose of 100 mg/kg showed the most effective results and was selected as the active dose for further studies. In the subsequent stage, using a model of non-alcoholic fatty liver disease, the supramolecular complex compound MPSGA:Gall effectively reduced hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

РЕЗЮМЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Абдуллаева Машхура Икромжоновна
 Иноятова Феруза Хидоятовна

Ташкентская медицинская академия
mashhura.ikromjonova@mail.ru

Ключевые слова: алкогольный гепатоз, неалкогольный жировой гепатоз, триглицериды, холестерин, супрамолекулярное комплексное соединение.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые в настоящее время становятся все более распространенными и имеют высокий риск летального исхода, считаются опасными заболеваниями из-за развития гиперлипидемии. В связи с этим создание новых препаратов с гиполипидемической активностью является важной задачей. Было изучено влияние супрамолекулярного комплексного соединения монокалиевой соли глицирриновой кислоты, полученной из нового местного растения, с галловой кислотой на показатели холестерина и триглицеридов в сыворотке крови крыс на моделях алкогольного (40% этиловый спирт в течение 10 дней) и неалкогольного жирового гепатоза (высокожировая

диета, 10% раствор глюкозы-фруктозы вместо воды в течение 20 недель). Согласно результатам исследования, комплекс ГКМКТ:Галл продемонстрировал высокую гиполипидемическую активность на модели острого жирового гепатоза, снижая уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Наиболее эффективной оказалась доза 100 мг/кг, которая была выбрана в качестве активной дозы для дальнейших исследований. На следующем этапе супрамолекулярное комплексное соединение ГКМКТ:Желчь на модели неалкогольного жирового гепатоза эффективно снижало гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию.

УДК 618.14-089.888:616.441-092:612.017

**ENDOMETRIYGA TROMBOTSITLARGA BOY PLAZMA KIRITISH
TEXNIKASINI OPTIMALLASHTIRISH: DOZALASH VA QABUL QILISH
REJIMINING ENDOMETRIYNING LOKAL IMMUN JAVOB VA KLINIK
NATIJALARGA TA'SIRI**

Abdullayeva Nilufar Adxamjon qizi, Yuldasheva Suraya Zaripovna

Toshkent Pediatriya Tibbiyot Institutti, Toshkent shahri, O'zbekiston Respublikasi

abdullayevanilufar97@gmail.com

Kalit so'zlar: *TBP(trombotsitlarga boy plazma), endometriyal retseptivlik, yupqa endometriy, angiogenetika, proliferatsiya, bepushtlik, YPT.*

Trombotsitlarga boy plazma (TBP) yordamchi reproduktiv texnologiyada (YRT), ayniqsa, endometriyni qabul qilish qobiliyatini yani endometrial retseptivlik oshirishda istiqbolli terapiya hisoblanadi. [1,2,3], Ayollarda homildorlik muvaffaqiyatli kechishi uchun endometriy to'qimasining embrion implantatsiyasiga tayyor holati, ya'ni retseptivlik holatiga erishishi muhimdir [4]. Endometriy retseptivligi – bu murakkab biologik holat bo'lib, u immun muvozanat, gormonlar ta'siri, hujayra proliferatsiyasi va molekulyar signalizatsiya tizimlari bilan boshqariladi [4,10]. Retseptivlik odatda ovulyatsiyadan keyingi 19–23 kunlarda yuzaga keladi va bu davr "implantatsiya oynasi" deb nomlanadi. Ushbu davrda uterin natural killer (uNK) hujayralar, T-regulyator hujayralar (Treg), makrofaglar va turli sitokinlar (IL-1; IL-6; LIF; TNF- α ; TGF- β) ishtirokida immunologik moslashuv jarayoni amalga oshadi. [10]. Immun disbalans, ayniqsa surunkali endometrit holatlari, endometriy retseptivligining buzilishi-ga va implantatsiyaning muvaffaqiyat-

sizligiga olib keladi [4, 8], Zamonaviy tadqiqotlar ushbu holatni davolashda trombotsitlarga boy plazma (TBP) terapiyasingning samaradorligini ko'rsatmoqda [6, 7], TBP tarkibida mavjud bo'lgan o'sish omillari (TGF- β 1; VEGF; PDGF; CTGF) endometriy to'qimalarining yan-gilanishi, hujayra proliferatsiyasi va kol-lagen sintezini kuchaytiradi. [6, 8, 9], Ayniqsa, TGF- β 1 signalizatsiyasi orqali Smad2/3 yo'li faollahib, kollagen ishlab chiqarish va to'qimalarning tiklanishini rag'batlantiradi [11], Shuningdek, TBP endometriyal ildiz hujayralarini faol-lashtirib, ularni shikastlangan joylarga jalb etadi, bu esa endometriyning o'zini tiklash qobiliyatini oshiradi [5, 12]. Bu hujayralar differensiallanish orqali yangi to'qima hosil qilishi, chandiqlarning kamayishiga va implantatsiyaga tayyor muhit shakllanishiga xizmat qiladi. Shu sababli, TBP terapiyasi nafaqat immuno-modulyator, balki regenerativ va molekulyar ta'sir mexanizmlari orqali ham reproduktiv salomatlikda muhim o'rincutadi. [6, 9]. Bu maqolada TBP terapiyasingning endometriy retseptivligi, im-

mun javob, hujayra darajasidagi tiklanish va ildiz hujayralar faollashuvi orqali qanday klinik foyda berishi keng tahlil qilinadi.

Maqsad: TBP terapiyasining hujayra proliferatsiyasi, angiogenez, yallig'lanishga qarshi va mahalliy immun javoblari orqali endometriyal reseptivlikni oshirishdagi ro'lini baxolash.

Material va metod: Ushbu maqolani tayyorlashda 2018–2024 yillar oralig'ida nashr etilgan ilmiy manbalar tahlil qilindi. Maqola uchun asosiy ma'lumotlar PubMed, ACOG va Dissercat.com kabi ishonchli ilmiy bazalaridan olindi. Tadqiqotlar tanlab olinayotganda quyidagi mezonlar inobatga olindi:

Tadqiqot turi: meta-tahlillar, randomizatsiyalangan klinik sinovlar (RCT), sistematik tahlillar va eksperimental ishlamalar;

Nashr sanasi: 2018-yildan 2024-yilgacha;

Mavzuga aloqadorlik: TBP (PRP) ning endometriy reseptivlik, immun javob va klinik natijalarga ta'siri;

Tillar: asosan ingliz va rus tillarida chop etilgan maqolalar.

Adabiyotlar tanlovida ayollarda takroriy implantatsiya muvaffaqiyatsizliklari, endometriy holati, PRP terapiyasining mexanizmlari, dozalash strategiyalari va lokal immun modulyatsiyasi bilan bog'liq ishlar ustuvor bo'ldi.

Tanlab olingan manbalar kontentiga ko'ra tizimli tahlil qilindi, umumiyligi yondashuv asosida guruhlashtirilib, natijalar bayon etildi.

Natija va taxlillar. Endometriy reseptivligi – bu endometriyning blastotsist (embrion) ni qabul qilish va uni implantatsiya qilishga tayyor bo'lgan

fiziologik holatidir. Bu davr "implantatsiya oynasi" deb ataladi va odatda ovulyatsiyadan keyingi 19–23 kunlar oralig'ida kuzatiladi. [4], Retseptivlikni quyidagilar belgilaydi: Sitokinlar va kimokinlar balansida o'zgarishlar, endometriyali hujayralarning molekulyar ekspressiyasi (LIF, integrinlar, HOXA10, HOXA11), pogesteron retseptorlarining faolligi, mahalliy immun hujayralarning (NK, makrofaglar) holati. [5,6], Endometriy immun tizimi mahalliy (lokal) immune hujayralar ya'ni: NK-hujayralar (natural killer), makrofaglar, dendritik hujayralar, adaptiv immun hujayralar: T-limfotsitlar, B-limfotsitlar va Sitokinlar, kemokinlar va o'sish omillari (IL-1; IL-6; LIF; TNF- α ; TGF- β ; VEGF tashkil topgan. [7], uNK hujayralar (uterine natural killer) – embrion implantatsiyasiga yordam beradi [8], T-regulator hujayralar (Treg) – onaning immun javobini bostirib, embrionni xorijiy antigen sifatida rad etilishidan saqlaydi. [9], Makrofaglar to'qima regeneratsiyasi va immun toleransni ta'minlaydi. [10], T-limfotsitlar (CD4+, CD8+) Th1/Th2 balans orqali yallig'lanish va immun javobni muvozanatlaydi. [11], B-limfotsitlar kam miqdorda bo'ladi, ammo surunkali endometrit holatida ortadi. [12], Sitokinlar (IL-6; IL-10; TNF- α ; TGF- β) immun javobni kuchaytiradi yoki susytiradi [13], Implantatsiya jarayoni - bu yarim yallig'lanishli immun javob bilan birgalikda kechadi. Immun tizim embrionni "begona tanachadir" deb tanisa ham, ona organizmi uni rad qilmasligi kerak. Bu holat immun tolerans deb ataladi. [14], Muhim bog'liqlar: uNK hujayralar TBP, estradiol va progesteron ta'sirida ko'payadi bu esa angiogenez va silliq

implantatsiyaga yordam beradi. [15], T-regulatory hujayralar (Tregs) implantatsiyani qo'llab-quvvatlaydi, autoimmun hujumlarni kamaytiradi. [9, 16], Disbalans holatida (masalan, surunkali endometrit) retseptivlik buziladi, implantatsiya muvaffaqiyatsiz bo'ladi. [12, 17], Implantatsiya vaqtida immun javob yarim yallig'lanishli bo'lib, uNK va T-reg hujayralar tomonidan muvofiqlashtiriladi. Disbalans bo'lsa, homiladorlik davom etmaydi. [14, 18], Repetitiv implantatsiya muvaffaqiyatsizligi bilan og'rigan ayollarda CD56+ NK hujayralar va Th1 sitokinlar soni ortgan. [19], Immuoterapiya va TBP asosida lokal immun tizimni modulyatsiya qilish — zamonaviy muolajalardan biridir. [20], TBP tarkibidagi interleukinlar va o'sish omillari endometriy immun muvozanatini tiklashga yordam beradi. TBP uNK va Treg hujayralar sonini oshiradi bu orqali retseptivlikni yaxshilaydi. Shuningdek, progesteron terapiyasi immun toleransni kuchaytiradi. [15, 16, 21],

Trombotsitlarga boy plazma endometriyning tiklanishi va regeneratsiyasida muhim rol o'ynaydi. Turli yondashuvlar TBPning retinol metabolizmi va hujayra tashqarisidagi matriks (ECM) retseptorlari bilan o'zaro ta'sir orqali endometriyning yangilanishini rag'batlantirishini ko'rsatadi [21]. Ayniqsa, TBP yordamida regeneratsiyada ishtirok etuvchi melanotransferrin (MELTF) geni yuqori darajada faollahgan [22], In vitro tadqiqotlar TBP inson endometriyal stromal hujayralarida (HESC) hujayra proliferatsiyasi, to'qima regeneratsiyasi, yallig'lanishga qarshi va antimikrobiyal javoblarni faollahuvchi genlarning ekspresiyasini oshirishini ko'rsatdi. Shu

bilan birga, fosfoinositid 3-kinaza signalizatsiyasini inhibitsiya qilish orqali TBP infeksiyaga aloqador genlarning ifodasini va desidualizatsiyalangan hujayralarda proliferatsiyani cheklaydi. Bu esa TBPning immunomodulyator xususiyatlarini ham namoyon etadi. Sekretor fazada TBP immunologik tolerantlikni kuchaytirishi, proliferativ bosqichda esa endometriy qalinligini oshirishi mumkin. TBP terapiyasi molekulyar va hujayra darajasida murakkab mexanizmlar orqali reproduktiv natijalarini yaxshilaydi.

TBPda Trombotsitlarning Faollashtirilishi. TBP – bu turli usullar (santrifugatsiya, trombin, fibrin yoki CaCl_2 qo'llanishi) orqali faollashtirilgan trombotsitlardan iborat plazma bo'lib, unda bioaktiv o'sish omillarining (growth factors) ajralishi boshlanadi. Bu faollahuv hujayra mitozi, angiogenetika va to'qimalarning tiklanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi [23], Faollashtirilgan TBP – faollashtirilmagan TBPga nisbatan klinik samaradorlikda ustunlikka ega [24],

O'sish Omillari Ta'siri. Faollashtirilgan trombotsitlar tarkibidan VEGF, PDGF va TGF- β kabi o'sish omillari ajralib chiqadi [25], VEGF angiogenetika kuchaytirib, to'qimalarning kislород va ozuqa bilan ta'minlanishini yaxshilaydi. PDGF esa hujayra proliferatsiyasi va ECM sintezida muhim rol o'ynaydi. TGF- β immun javobni modulyatsiya qilish, hujayra o'sishi va differensiasiyasi kabi ko'plab jarayonlarda ishtirok etadi. Faollashtirilgan trombotsitlar orqali hosil bo'lgan ushbu o'sish elementlarining aralash ta'siri to'qimalarning tiklanishini tezlashtiradi, hujayra bo'linishini

oshiradi va to'qimalarning yangilanishi ni rag'batlantiradi. Ushbu o'sish omillarini chiqarish bilan bog'liq strategiyalarni tushunish oftalmologiya, ortopediya, jarohatni tiklash va boshqa davolash tadbirlarida turli xil tibbiy maqsadlarda foydalanish uchun TBP ning regenerativ qobiliyatini optimallashtirish uchun juda muhimdir. [26],

Angiogenezni stimulyatsiya qilish. Faollashtirilgan trombotsitlar yordamida hosil bo'lgan o'sish omillari angiogenezni rag'batlantirish va yangi qon tomirlarini yaxshilashda muhim rol o'ynaydi. Bu o'sish elementlari yangi qon tomirlarining shakllanishini rag'batlantirishda muhim ahamiyatga ega, bu esa to'qimalarni, shu jumladan endometriyni kislorod va vitaminlar bilan ta'minlash, tiklash va regeneratsiya jarayonlarini osonlashtirish uchun juda muhimdir. [27, 28]. Ko'p sonli proangiogen moddalar, masalan, muhim fibroblast o'sish omili (bFGF), VEGF va turli xil angiogenez stimulyatorlari trombotsitlar orqali chiqariladi. Bu molekulalarning har biri angiogen kaskadni boshlaydi va boshqaradi. Muvozanatlari reaktsiya trombotsitlar ichida pro- va antiangiogenik oqsillarni ajratish orqali ta'minlanadi, bu esa hatto haddan tashqari tomir shakllanishi yoki aberrant vaskulyarizatsiyani cheklashda ham angiogenezni tartibga solinadigan rag'batlantirish imkonini beradi. [29]. Trombotsitlar angiogenezni rag'batlantiradigan mexanizmlarni tushunish va to'qimalarni tiklash, o'smalarning rivojlanshi va yaralarni tiklashni o'z ichiga olgan bir qancha fiziologik jarayonlarda pro-antangiogenik moddalar nisbatini boshqarish juda muhimdir. Faollashtiril-

gan trombotsitlar angiogenezni tartibga solishda muhim ahamiyatga ega, bu o'sish elementlarini muvofiqlashtirilgan ishga tushirish orqali isbotlangan. [30]. Bu yangi qon tomirlari ishlab chiqarish orqali to'qimalarning yangilanishi va ta'mirlanishini rag'batlantirishda trombotsitlarning ahamiyatini ta'kidlaydi .

Hujayra proliferatsiyasi va kollagen sintezi. O'sish omili bilan faollashtirilgan signalizatsiya yo'llari hujayra proliferatsiyasini kuchaytirish orqali to'qimalarni tiklashda hamkorlik qiluvchi hujayralar xilma-xillagini oshiradi. Ular qo'shicha ravishda endometriyal to'qimalarni tizimli qo'llab-quvvatlash uchun juda muhim bo'lgan kollagen hosil bo'lishini rag'batlantiradi. Kollagen ishlab chiqarishni va biriktiruvchi to'qima o'sish omilini (CTGF) rag'batlantirish uchun tan olingan muhim o'sish elementi to'qimalarni tiklash uchun muhim bo'lishi mumkin bo'lgan TGF-b1 hisoblana-di. CTGFni qo'zg'atish orqali TGF-b1 Smad2/3 signalizatsiya yo'llarini ishga tushiradi, bu esa kollagen hosil bo'lishiga olib keladi. Bundan tashqari, TGF-b1 va CTGF har biri kollagen sintezi uchun muhim bo'lgan issiqlik ajablantiradigan protein 47 (HSP47) ifodasini targ'ib qiladi, bu o'sish omillari kollagen shakllanishi va to'qimalarni tiklashni boshqaradigan murakkab yo'llarni ko'rsatadi. [31]. O'sish elementlari mobil proliferatsiya va kollagen hosil bo'lishini rag'batlantirishi sababli to'qimalarning yangilanishi va tiklanishini osonlashtirishda muhim funktsiyaga ega. Endometriy va boshqa organlar ichidagi yaralarni tiklash, fibroz va to'qimalarni tiklashni o'z ichiga olgan bir nechta klinik sharoitlarda o'sish elementlarining shifobaxsh qobili-

yatidan to'liq foydalanish uchun ushbu elementlarning hujayra faoliyatini va kollagen sintezini qanday yaxshilashini tushunish juda muhimdir. [32],

Ildiz hujayralarini jalg qilish.

TBP to'qimalarning yangilanishi va tiklash tizimidagi foydali resurslar bilan bog'liq bo'lgan hujayralarning alohida turlariga aylanishi mumkin bo'lgan endometriyal ildiz hujayralarini tortilishini va tezkorligini osonlashtiradi. TBP ning endometriyal ildiz hujayralarini rag'batlantirish va jalg qilish qobiliyati uning regenerativ qobiliyatini ta'kidlaydi, bu tananing o'ziga xos tiklanish usullarini osonlashtiradi. TBP bu ildiz hujayralarin ing ma'lum hujayralarga differensiallanishiga yordam beradi, bu esa to'qimalarning tiklanishiga, kollagen shakllanishiga va to'qimalarning umumiy tiklanishiga yordam beradi. Ushbu protsedura chandiqlarni tiklashni rag'batlantirish va shikastlangan endometriyal to'qimalarni tiklashga yordam berishda TBP ning shifobaxsh afzalliklarini ta'kidlaydi, bu esa to'qimalarning yangilanishi va tiklanishini kuchaytirishning samarali usulini taqdim etadi. TBP vositasi endometriyal ildiz hujayralarini jalg qilish va faollashtirish qobiliyati tufayli to'qimalarning yangilanishini rag'batlantirish va tiklanish tizimini osonlashtirishda ta'sirli ekanligi isbotlangan. TBP terapiyasi orqali sog'liqni saqlash mutaxassislari tananing tug'ma davolash usullarini yanada kuchaytirishi, to'qimalarni tiklashga ilhomlantirishi va buzilgan endometriyal to'qimalarning yangilanishini osonlashtirishi mumkin. [26],

XULOSA: Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, endometriya TBP (trombotsitlarga boy plazma) kiritish orqali

hujayra proliferatsiyasi, kollagen sintezi va immun muvozanat sezilarli darajada yaxshilanadi. TBP uterin NK va T-regulyator hujayralarni faollashtirib, retseptivlikni oshiradi hamda implantatsiyani qo'llab-quvvatlaydi. PRP dozalash va qabul qilish rejimini optimallashtirish natijadorlikni oshirib, bepushtlikni davolashda yangi individual yondashuvlarni yaratishga imkon beradi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Du, J., Lu, H., Yu, X., Lü, Z., Mi, L., & Zhang, X. (2020).

Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore), 99(18), e18848. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018848>

2. Obidniak, D., Gzgzyan, A., Niauri, D., et al. (2023).

Randomized controlled trial evaluating efficacy of autologous platelet-rich plasma therapy for patients with recurrent implantation failure in frozen-thawed embryo transfer after PGT-A. Human Reproduction, 38(Supplement 1), dead093. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead093.888>

3. Elnafarawi, M. A., Elsherbiny, M. F., Tawfik, W. M., & Elbrahim, D. M. (2022).

The role of platelet-rich plasma (PRP) in recurrent implantation failure (RIF). Benha Journal of Applied Sciences, 7(2), 127–134. <https://doi.org/10.21608/bjas.2022.244603>

4. Lessey, B. A., & Young, S. L. (2019).

What exactly is endometrial receptivity? Fertility and Sterility, 111(4), 611–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.012>

5. Alawadhi, F., Du, H., Cakmak, H., & Taylor, H. S. (2014).

- Bone marrow-derived stem cell (BMD-SC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome. *PLoS ONE*, 9(5), e96662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096662>
6. Yu, N., Zhang, B., Xu, M., Wang, S., Liu, R., Wu, J., & Zhu, Y. (2020). Platelet-rich plasma improves endometrial receptivity via regulating uNK cells and inflammatory cytokines in mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 28. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00591-5>
 7. Chang, Y., Li, J., Chen, Y., Wei, L., Yang, X., & Shi, Y. (2015). Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(1), 1286–1290.
 8. Nazari, L., Salehpour, S., Hoseini, S., & Aflatoonian, R. (2022). A review on the application of platelet-rich plasma in infertility and reproductive medicine. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 20(2), 85–94
 9. Jang, H., Kim, H., Lee, J. H., & Kim, J. (2021). Molecular signature of PRP-induced regeneration in endometrial tissue: Upregulation of MELTF and ECM remodeling genes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(5), 1061–1070
 10. Salamonsen, L. A., Dimitriadis, E., & Evans, J. (2016). Dynamic changes in the endometrial microenvironment during the menstrual cycle: A review of immune and growth factor regulation. *Reproduction*, 152(6), R127–R137
 11. Wu, X., Wang, Y., Wei, L., & Liu, L. (2023). TGF- β 1-induced collagen synthesis in endometrial stromal cells through Smad2/3 and CTGF pathways. *Journal of Cellular Physiology*, 238(1), 89–97
 12. De Miguel-Gómez, L., et al. (2022). Stem cell-based therapy for endometrial regeneration: Molecular mechanisms and clinical potential. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02876-3>
 13. Shokeir, T., & Sadek, E. (2021). Regenerative medicine in reproductive science: The role of PRP in uterine rejuvenation. *Middle East Fertility Society Journal*, 26, 20.
 14. Chen, Y., Li, T., Liu, H., & Guo, Y. (2020). Intrauterine infusion of platelet-rich plasma improves pregnancy outcomes in women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(3), e13270. <https://doi.org/10.1111/aji.13270>
 15. Coughlan, C., et al. (2014). Recurrent implantation failure: Definition and management. *Reproductive Bio-Medicine Online*, 28(1), 14–38.
 16. Gnainsky, Y., et al. (2015). Endometrial immune profiling: A promising diagnostic tool to personalize embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 104(4), 931–938.
 17. ACOG Practice Bulletin No. 218. (2020). Chronic Endometritis and its impact on fertility. *American College of Obstetricians and Gynecologists*.
 18. Moffett, A., & Colucci, F. (2015). Uterine NK cells: Active regulators at the maternal-fetal interface. *Journal of Clinical Investigation*, 125(12), 4676–4682. <https://doi.org/10.1172/JCI75617>
 19. Miyazono, K., et al. (2018). TGF- β signaling and collagen regulation in tissue repair and fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3642.
 20. Nagai, Y., & Koga, K. (2021). TGF- β 1 and HSP47 expression in en-

- dometrial tissue remodeling and fibrosis. *Reproductive Sciences*, 28(1), 51–60.
21. Mao, Y., Wang, M., Xiong, Y., Wen, X., Zhang, M., Ma, L., & Zhang, Y. (2023). MELTF might regulate ferroptosis, pyroptosis, and autophagy in PRP-mediated endometrial epithelium regeneration. *Reproductive Sciences*, 30, 1506–1520. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01101-y>
22. Kuroda, K., Matsumoto, A., Horikawa, T., et al. (2023). Transcriptomic profiling analysis of human endometrial stromal cells treated with autologous PRP. *Reproductive Medicine and Biology*, 22, e12498. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12498>
23. Cavallo, C., Roffi, A., Grigolo, B., et al. (2016). Platelet-rich plasma: The choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *BioMed Research International*, 2016, 6591717. <https://doi.org/10.1155/2016/6591717>
24. Sánchez, M., Beitia, M., Pompei, O., et al. (2020). Isolation, activation, and mechanism of action of PRP and its applications for joint repair. In: Choudhery, M. (Ed.), *Regenerative Medicine*. London: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90543>
25. Serdarogullari, M., Raad, G., Makieva, S., Liperis, G., Fraire-Zamora, J. J., & Celik-Ozenci, C. (2024). Revitalising female fertility: PRP – hype or hope? *Reproductive BioMedicine Online*, Article ID 103813. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.103813>
26. Qian, Y., Han, Q., Chen, W., et al. (2017). PRP-derived growth factors contribute to stem cell differentiation in musculoskeletal regeneration. *Frontiers in Chemistry*, 5, 89. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00089>
27. Italiano, J. E. Jr., Richardson, J. L., Patel-Hett, S., et al. (2008). Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: Pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*, 111(3), 1227–1233. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-113837>
28. Etulain, J., Fondevila, C., Negrotto, S., & Schattner, M. (2013). Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin. *British Journal of Pharmacology*, 170(2), 255–265. <https://doi.org/10.1111/bph.12250>
29. Sabrkhany, S., Griffioen, A. W., & Oude Egbrink, M. G. (2011). The role of blood platelets in tumor angiogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1815(2), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.12.001>
30. Kisucka, J., Butterfield, C. E., Duda, D. G., et al. (2006). Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 103(4), 855–860. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510412103>
31. Cheong, M. L., Lai, T. H., & Wu, W. B. (2024). CTGF mediates TGF-β-induced collagen synthesis in endometrial stromal cells. *Cureus*, 16(5), e59728. <https://doi.org/10.7759/cureus.59728>
32. Eremichev, R., Kulebyakina, M., Alexandrushkina, N., et al. (2021). Scar-free healing of endometrium: Tissue-specific program of stromal cells and its induction by soluble factors produced after damage. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 616893. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.616893>

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ВВЕДЕНИЯ ОБОГАТЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ЭНДОМЕТРИЙ: ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВКИ И РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ НА МЕСТНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ЭНДОМЕТРИЯ И КЛИНИЧЕСКИЙ ИСХОД

Абдуллаева Нилуфар Адхамжон кизи, Юлдашева Сурая Зариповна

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт.

Ташкент Республика Узбекистана

abdullayevanilufar97@gmail.com

Ключевые слова: БТП, (богатая тромбоцитами плазма), восприимчивость эндометрия, тонкий эндометрий, ангиогенез, пролиферация, бесплодие, ВРТ.

Статья посвящена оптимизации техники введения тромбоцитарной плазмы в эндометрий при нарушениях рецептивности. Исследуется влияние дозировки и режима введения ТБП на локальный иммунный ответ и клинические исходы. ТБП активирует ростовые факторы, улучшает васкуляризацию и регенерацию эндометрия, модулирует локальный иммунитет. Оптимальные параметры введения способствуют повышению рецептивности эндометрия и эффективности лечения бесплодия, особенно при повторных неудачных имплантациях.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE TECHNIQUE OF INTRODUCING PLATELET-RICH PLASMA INTO THE ENDOMETRY: IMPACT OF DOSAGE AND ADMINISTRATION REGIME ON THE LOCAL IMMUNE RESPONSE OF THE ENDOMETRIUM AND CLINICAL OUTCOMES

Abdullayeva Nilufar Adxamjon qizi, Yuldasheva Suraya Zaripovna

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan.

abdullayevanilufar97@gmail.com

Keywords: PRP (platelet-rich plasma), endometrial receptivity, thin endometrium, angiogenesis, proliferation, infertility, ART.

This article focuses on optimizing the intraendometrial administration of platelet-rich plasma (PRP) in cases of impaired endometrial receptivity. It analyzes the impact of dosage and administration regimen on local immune response and clinical outcomes. PRP enhances regeneration, vascularization, and immune modulation of the endometrium. Optimizing these parameters can improve endometrial receptivity and treatment outcomes in patients with repeated implantation failures.

ПОЛИМОРФИЗМЫ T786C И GLU298ASP ГЕНА NOS3 И ИХ СВЯЗЬ С СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Абдуллаева Чарос Абдужалиловна, Жураев Мирзо Ибодуллоевич,
Рахмонов Рахматилло Рахимович, Исламова Малика Санжаровна**

Ташкентский государственный медицинский университет

mirzo1810@mail.ru

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм NOS3.

Оценено влияние полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры сосудистой реактивности у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 92 пациентов, у которых проводилось генотипирование методом ПЦР. Изучены показатели средней линейной скорости кровотока, диаметры артерии до и после функциональной пробы, а также коэффициенты резистентности и реактивности. Установлено достоверное снижение сосудистой реактивности у носителей генотипов T/C и Glu/Asp по сравнению с гомозиготами. Выявленные закономерности подчеркивают значение NOS3-полиморфизмов в патогенезе сосудистых нарушений при сочетании ИБС и СД2.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2 типа (СД2) остаются ведущими причинами заболеваемости и смертности в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной более 17 миллионов смертей

ежегодно, причем значительная их часть связана с ИБС [2]. Наличие СД2, характеризующегося хронической гипергликемией и метаболическим дисбалансом, значительно утяжеляет течение ИБС, ускоряя процессы атерогенеза и приводя к более раннему развитию осложнений [3].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов, связывающий сахарный диабет и ИБС. Нарушение продукции оксида азота (NO), являющегося главным вазодилататором и антиатерогенным фактором, приводит к ухудшению сосудистой реактивности, спазму коронарных артерий, воспалению и тромбозу[1]. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), фермент, ответственный за синтез NO в сосудистом эндотелии, кодируется геном NOS3, расположенным на хромосоме 7q35–36[4-7].

Наибольший интерес представляют два полиморфизма этого гена: T786C, находящийся в промоторной области и влияющий на транскрипционную активность гена, а также

Glu298Asp, приводящий к замене аминокислоты глутаминовой кислоты на аспарагиновую в белковом продукте [11,12]. Оба варианта были ранее ассоциированы с повышенным риском гипертензии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда и нарушений сосудистой проницаемости. Тем не менее, данные о влиянии этих полиморфизмов на параметры сосудистой функции у больных с сочетанием СД2 и ИБС являются ограниченными и неоднозначными[8-10].

Современные исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к изучению молекулярно-генетических факторов, вовлечённых в патогенез сосудистых нарушений. Особенно актуально это для пациентов с метаболическими расстройствами, у которых сосудистые осложнения развиваются быстрее и характеризуются большей тяжестью. Установление связи между генотипом и функциональными показателями сосудов может не только углубить представления о патогенезе заболевания, но и способствовать персонализации профилактики и терапии[15].

Таким образом, исследование влияния полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры эндотелиальной функции у пациентов с ИБС и СД2 позволяет получить новые данные о молекулярных механизмах прогрессирования сосудистых нарушений и обосновать необходимость их учета при формировании стратегий ведения данной категории пациентов.

Полиморфизмы гена NOS3, такие

как T786C в промоторной области и Glu298Asp в экзоне 7, связаны с изменением экспрессии и активности eNOS [13,14]. Это может приводить к снижению продукции NO и ухудшению вазодилататорной функции сосудов. Ранее проведённые исследования продемонстрировали роль указанных полиморфизмов в патогенезе гипертонической болезни, атеросклероза, дислипидемии и других сердечно-сосудистых состояний [18]. Однако данных об их влиянии на сосудистую функцию у пациентов с сочетанием ИБС и СД2 недостаточно, особенно с учётом региональных особенностей популяционной структуры и генетической предрасположенности.

В связи с этим, актуальным представляется исследование взаимосвязи между генетическими вариантами NOS3 и функциональным состоянием сосудистой стенки у пациентов с ИБС и СД2. Оценка таких ассоциаций позволит выявить потенциальные молекулярные маркеры риска сосудистых осложнений и расширить возможности персонализированной медицины в кардиологии и эндокринологии.

Цель. Оценить влияние полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена NOS3 на параметры сосудистой реактивности у пациентов с сочетанием ИБС и СД 2 типа.

Материалы и методы. В исследование были включены 92 пациента с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2), находившиеся на стационарном лечении и амбулаторном наблюдении в республиканской клинической больнице №1 г. Ташкента в

течение 2022–2024 годов. Критериями включения служили наличие достоверно верифицированного диагноза ИБС, подтвержденного клинически и инструментально, и установленный диагноз СД2 согласно критериям ВОЗ. Пациенты были информированы о целях и задачах исследования и подписали добровольное согласие на участие.

Генетическое исследование заключалось в определении полиморфизмов гена NOS3: T786C и Glu298Asp. Материалом для исследования служила венозная кровь, из которой выделяли ДНК стандартными методами с использованием наборов «Дианова» (Россия). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием программируемых термоциклеров CG-1-96 (Corbett Research, Австралия) и 2720 (Applied Biosystems, США). Для амплификации и детекции использовались коммерческие праймерные наборы компаний «Медлаб» (Санкт-Петербург) и «Литех» (Москва) в строгом соответствии с протоколами производителей.

Для оценки сосудистой функции использовали ультразвуковое дуплексное сканирование плечевой артерии с проведением функциональной пробы с реактивной гиперемией. Определялись следующие параметры:

- исходный диаметр артерии (D),
- диаметр после функциональной пробы (D1),
- средняя линейная скорость кровотока ($V_{ср}$),
- индекс резистентности (Ri),

- индекс пульсации (Pi),
- эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД),
- коэффициент реактивности сосудистой стенки (K), рассчитываемый как отношение изменения диаметра к исходному значению.

Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от генотипов:

- по полиморфизму T786C: Т/Т и Т/С;
- по полиморфизму Glu298Asp: Glu/Glu и Glu/Asp.

Сравнительный анализ проводился между этими группами. Все данные обрабатывались с использованием статистических пакетов SPSS v.26.0 (IBM, США). Проверка распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении применялись t-критерии Стьюдента, при его отсутствии — непараметрические критерии Манна–Уитни. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$. Для качественных переменных использовались χ^2 -критерии.

Также дополнительно проводился анализ возможных взаимодействий между двумя исследуемыми полиморфизмами, с целью определения их комбинированного влияния на сосудистую реактивность.

Результаты. При сравнении 45 пациентов с генотипом Т/Т и 35 пациентов с генотипом Т/С не выявлено статистически значимых различий по исходным диаметрам сосуда (D), диаметру после функциональной пробы (D1), индексам резистентности (Ri) и пульсации (Pi), а также показателям эндотелий-зависимой вазодилатации

(ЭЗВД). Это может говорить об отсутствии существенного влияния полиморфизма T786C на эти параметры при исследованных условиях.

Однако носительство генотипа Т/C ассоциировалось с достоверным снижением средней линейной скорости кровотока (V_{cp}): $38,9 \pm 1,19$ см/с против $43,74 \pm 1,41$ см/с у лиц с Т/Т ($p=0,05$), что свидетельствует о менее благоприятных условиях кровотока. Кроме того, в группе Т/C отмечено повышение коэффициента (К), характеризующего реактивные изменения сосудистой стенки: $0,12 \pm 0,015$ усл.ед. против $0,10 \pm 0,011$ усл.ед. у пациентов с Т/Т ($p=0,01$). Эти изменения могут отражать большую подверженность нарушению регуляции тонуса и реактивности сосудов у носителей аллеля С, что потенциально способствует развитию или прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

При сравнении групп Glu/Glu и Glu/Asp выявлены статистически значимые различия в ряде гемодинамических параметров. У носителей генотипа Glu/Asp по сравнению с Glu/Glu наблюдалось достоверное снижение диаметра сосуда после функциональной пробы ($D_1: 0,33 \pm 0,021$ см против $0,39 \pm 0,03$ см; $p=0,05$), что может отражать ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации.

Кроме того, в группе Glu/Asp было отмечено статистически значимое уменьшение средней линейной скорости кровотока ($V_{cp}: 36,9 \pm 1,12$ см/с против $41,57 \pm 1,12$ см/с у Glu/Glu; $p=0,04$), указывающее на снижение эффективности гемодинамики. Индексы резистентности (R_i) и пульсации (P_i) не

продемонстрировали существенных различий, однако отмечена тенденция к снижению ЭЗВД у носителей Asp-аллеля ($4,1 \pm 1,4\%$ против $5,7 \pm 1,0\%$; $p=0,08$).

Важным дополнением стал достоверный рост коэффициента (К), отражающего реактивность сосудистой стенки, у группы Glu/Asp ($0,12 \pm 0,012$ усл.ед. против $0,08 \pm 0,011$ усл.ед. у Glu/Glu; $p=0,01$). Таким образом, генотип Glu/Asp ассоциирован с неблагоприятными изменениями в реактивных свойствах сосудов и снижением скорости кровотока.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтверждают значимость NOS3-полиморфизмов в патогенезе сосудистой дисфункции при сочетании ИБС и СД2. Установленное достоверное снижение средней линейной скорости кровотока у носителей генотипов Т/C и Glu/Asp может свидетельствовать о нарушении синтеза оксида азота (NO), ключевого вазодилатирующего фактора, вырабатываемого эндотелием. Это согласуется с данными литературы, указывающими на ассоциацию этих полиморфизмов с уменьшенной экспрессией eNOS и снижением биодоступности NO.

Увеличение коэффициента реактивности сосудистой стенки (К) у носителей Т/C и Glu/Asp свидетельствует о повышенной жесткости сосудистой стенки и нарушении адаптационных механизмов, что имеет критическое значение у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [9,17]. Аналогичные результаты были получены в ряде предыдущих исследований,

где полиморфизмы гена NOS3 ассоциировались с повышенным риском сосудистых осложнений у лиц с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [20].

Следует отметить, что отсутствие статистически значимых различий по показателям диаметра сосуда и индексам R_i и P_i может быть связано с компенсаторными механизмами и влиянием сопутствующей терапии, а также с ограниченным объемом выборки. Тем не менее выявленные изменения V_{cp} и K представляют собой потенциальные маркеры раннего нарушения сосудистой регуляции у данной категории пациентов.

Полученные результаты подчеркивают необходимость включения генетического анализа NOS3 в комплексную оценку риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 и ИБС. Дальнейшие исследования с включением большего числа пациентов и продольным наблюдением позволяют подтвердить прогностическую ценность этих маркеров и их роль в персонализированном подходе к лечению.

Заключение. Проведённое исследование подтвердило наличие значимых ассоциаций между полиморфизмами T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и параметрами сосудистой реактивности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2). Полученные данные демонстрируют, что носительство аллеля C (генотип T/C) полиморфизма T786C сопровождается снижением средней линейной ско-

рости кровотока и увеличением коэффициента сосудистой реактивности, что может свидетельствовать о выраженной дисфункции эндотелия. Аналогично, носительство аллеля Asp (генотип Glu/Asp) полиморфизма Glu298Asp ассоциируется с ухудшением вазомоторной функции сосудов, что проявляется снижением постнагрузочного диаметра артерии, уменьшением средней скорости кровотока и повышением реактивности сосудистой стенки.

С учётом высокой распространённости СД2 и ИБС, а также сложности их лечения, определение генетической предрасположенности к эндотелиальной дисфункции может служить важным элементом персонализированного подхода в оценке сердечно-сосудистого риска. Генотипирование по полиморфизмам NOS3 может быть полезным как для стратификации пациентов по риску осложнений, так и для подбора индивидуальных схем профилактики и терапии [9,19].

Дальнейшие проспективные исследования с расширенной выборкой и многофакторным анализом необходимы для подтверждения полученных результатов и определения прогностической значимости изучаемых полиморфизмов в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahmoudpour SH, et al. Association between NOS3 polymorphisms and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2019;9:13668.

2. Zhang X, et al. The impact of NOS3 gene polymorphisms on coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;252:162–169.
3. Ghasemi M, et al. Genetic variations of NOS3 and risk of metabolic syndrome. *Gene.* 2017;627:354–360.
4. Li H, et al. Endothelial dysfunction and nitric oxide: genetic insights. *J Clin Med.* 2020;9(7):2336.
5. Lima JAC, et al. Vascular function in diabetes: pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2021;143(6):557–574.
6. Wang Y, et al. Glu298Asp polymorphism and risk of type 2 diabetes-related complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;134:78–85.
7. Alvim RO, et al. NOS3 polymorphism and endothelial function in metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:57.
8. Trabetti E. The role of eNOS gene polymorphisms in hypertension. *J Hypertens Res.* 2020;6(1):34–42.
9. Serban C, et al. Inflammation and endothelial dysfunction in diabetes. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):2471–2476.
10. Del Turco S, et al. Endothelial dysfunction markers in patients with diabetes. *Nutrients.* 2020;12(6):1834.
11. Thijssen DHJ, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(1):H1–H12.
12. Zhang D, et al. Genetic polymorphisms of NOS3 in diabetic complications: a review. *Biomed Rep.* 2021;14(3):37.
13. Tang S, et al. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of NO. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:72.
14. Akbari M, et al. Polymorphisms in NOS3 and risk of vascular complications in T2DM. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1815–1821.
15. De Caterina R, et al. Nitric oxide signaling in cardiovascular health and disease. *Mol Aspects Med.* 2021;76:100870.
16. Reinders J, et al. NOS3 expression and genetic variants in vascular disease. *Front Genet.* 2020;11:595.
17. Zintzaras E, et al. eNOS polymorphisms and coronary artery disease: updated meta-analysis. *J Hum Genet.* 2017;62:831–841.
18. Абдуллаев Ш.Р., Максудова Л.М. и соавт. Изучение полиморфизма гена RS2010963 VEGFA у больных с офтальморозацеа. Сборник материалов IOC 2024, Ташкент 2024, Стр.8-10.
19. Tziomalos K, et al. Endothelial dysfunction in insulin resistance and T2DM. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(6):587–593.
20. Simonsen U, et al. Endothelial function in diabetes: new biomarkers. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):15–24.

REZUME

**NOS3 GENINING T786C VA
GLU298ASP POLIMORFIZMLARI
VA ULARNING YURAK-QON
TOMIR KASALLIKLARI VA
2-TOIFA QANDLI DIABET BILAN
OG'RIGAN BEMORLARDA QON
TOMIR DISFUNKTSIYASI BILAN
BOG'LIQLIGI**

**Abdullaeva Charos Abdujalilovna,
Juraev Mirzo Ibodulloevich,
Raxmonov Rahmatillo Rahimovich,
Islamova Malika Sanjarovna**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

mirzo1810@mail.ru

Tayanch so'zlar: yurak ishemik kasalligi, 2-tip qandli diabet, endotelial disfunktsiya, polimorfizm NOS3.

NOS3 genining T786C va Glu298Asp polimorfizmlarining yurak ishemik kasalligi va 2-tip qandli diabet bilan og'rigan bemorlardagi qon tomir reaktivligi ko'rsatkichlariga ta'siri o'rganildi. Tadqiqotga 92 nafar bemor jalg qilindi, genotiplash PZR usuli bilan amalga oshirildi. O'rtacha qon oqimi tezligi, arteriya diametri (funktional testdan oldin va keyin), rezistentlik va reaktivlik indekslari baholandi. T/C va Glu/Asp genotiplariga ega bemorlarda qon tomir funksiyasi sezilarli darajada pasaygani aniqlandi. Aniqlangan qonuniyatlar IShK va QD2 bilan og'rigan bemorlarda NOS3 polimorfizmlarining klinik ahamiyatini tasdiqlaydi.

SUMMARY

**POLYMORPHISMS T786C AND
GLU298ASP OF THE NOS3 GENE
AND THEIR ASSOCIATION WITH
VASCULAR DYSFUNCTION IN
PATIENTS WITH CORONARY
HEART DISEASE AND TYPE 2
DIABETES MELLITUS**

**Abdullaeva Charos Abdujalilovna,
Juraev Mirzo Ibodulloevich,
Rakhmonov Rahmatillo Rahimovich,
Islamova Malika Sanjarovna**

Tashkent State Medical University

mirzo1810@mail.ru

Keywords: ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, polymorphism NOS3.

The influence of NOS3 gene polymorphisms T786C and Glu298Asp on vascular reactivity parameters was assessed in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. A total of 92 patients were examined, and genotyping was performed using PCR. Parameters such as mean linear blood flow velocity, artery diameter before and after the functional test, resistance and reactivity indices were analyzed. A significant decrease in vascular function was found in carriers of T/C and Glu/Asp genotypes compared to homozygotes. The findings demonstrate the role of NOS3 polymorphisms in the development of vascular dysfunction in patients with IHD and T2DM.

УДК 634.746

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЛОДОВ БАРБАРИСА *BERBERIS VULGARIS*

**Азимов Сайдисломбек Ёдгоржон угли,
Орипова Муножат Жалолдиновна, Ощепкова Юлия Игоревна**

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,
ул. Мирзо улугбека, 83, Ташкент, 100125 Узбекистан*

joshepkova05@rambler.ru

Ключевые слова: барбарис, *Berberis vulgaris*, аимнокислоты, минералы, жирные кислоты.

Актуальность. Рост населения мира заставил людей искать новые источники пищи. Поэтому дикие растения приобретают все большую ценность. Было опубликовано много научных исследований о питательной и лечебной ценности диких съедобных плодов, выращенных в разных частях света [1, 2]. Интерес к диким растениям возрос в последние годы, так как люди недавно начали потреблять натуральную пищу. По этой причине следует определить содержание питательных веществ в диких растениях и определить те, которые можно рассматривать как источник пищи, а также поощрять их выращивание вместе с селекционными исследованиями.

Семейство *Berberidaceae* насчитывает около 14 родов и 700 видов по всему миру. В медицинских целях были проведены некоторые исследования плодов и корней *Berberis vulgaris*. Известно, что из плодов, корней и кожуры *B. vulgaris* выделяют берберин, ви-

тамин С, различные витамины и соль [3].

Плоды барбариса используются в качестве пищевого ароматизатора [4]. Многие виды *Berberis* L. используются для уменьшения бессонницы [5], бронхиальных заболеваний, а также расстройств мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта, расстройств печени и как антибактериальное, противогрибковое [6], жаропоникающее [7], противоревматическое [8] средство в традиционной медицине. Соединения, включая берберин, хлорид, оксиакантин, пальматинхлорид, четвертичные протоберberины, бербамин и бисбензилизохинолиновые алкалоиды, являются основными компонентами этого растения [6, 9-11]. Берберин обладает множеством фармакологических свойств, таких как его гипотензивные, иммунные и седативные свойства; он оказывает некоторые положительные эффекты на деятельность центральной

нервной системы, включая защитный эффект при депрессии, церебральной ишемии, болезни Альцгеймера, тревожности, психической депрессии и шизофрении, посредством повышения уровня норадреналина, серотонина, дофамина в мозге [12-14].

Масла являются одними из важнейших питательных веществ для человека, а жирные кислоты составляют их основу. Жирные кислоты группируются в зависимости от наличия насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот [15, 16]. Кроме того, в среднем обнаружено 200 жирных кислот, а растительные масла, как известно, богаты олеиновой и линолевой жирными кислотами [17].

В связи с этим актуально изучение химического состава плодов барабариса *Berberis vulgaris*, произрастающего на территории Республики Узбекистан.

Цель исследования. Определение питательного состава плодов барабариса *Berberis vulgaris*, произрастающего на территории Республики Узбекистан.

Материалы и методы исследования.

Определение общих питательных веществ. Содержание сырого протеина определялось методом Кельдаля. Содержание золы измерялось методом сжигания в муфельной печи. Содержание сырого жира определялось методом экстракции Сокслета. Влажность измерялась методом прямой сушки. Общая энергия каждого образца рассчитывалась следующим образом: Общая энергия

$$(кДж) = 17 \times (\text{г сырого протеина} + \text{г общих углеводов}) + 37 (\text{г сырого жира}).$$

Минеральный состав. Содержание минералов и элементов определялось с использованием масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП) [MC; 5110 ICP оптический эмиссионный спектрометр (OES); Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США]. Образец суспензии весом 1,0 г был разложен в 2 мл концентрированной HNO_3 в микроволновой печи, а затем разбавлен дистilledированной водой до 25 мл. Раствор фильтровали перед хранением, и аналогичным образом проводили холостой разложение. Холостые растворы и исследуемые растворы вводили в ICP OES для определения содержания K, Ca, Na, Mg, Fe, Cu, Zn и P.

Аминокислотный анализ. Содержание аминокислот измеряли с помощью автоматического анализатора аминокислот (L-8900; Hitachi, Токио, Япония). Для удаления избытка кислоты использовали непрерывное испарение при пониженном давлении, а образец растворяли в цитратном буфере ($\text{pH } 2,2$).

Жирные кислоты. Состав и содержание жирных кислот определяли методом газовой хроматографии-МС (7890B/7000D; Agilent Technologies). В качестве внутреннего стандарта использовали ундекарбонат триглицерида, в качестве внешних стандартов использовали 37 различных стандартных растворов метилэфиров жирных кислот. Содержание жирных кислот количественно измеряли с использованием хроматографических пиков.

Результаты и обсуждение.

Основными компонентами плодов

были определены вода, сырая клетчатка и общий белок со значениями $75,22\pm1,75$ г/100 г, $17,72\pm0,52$ г/100 г и $2,55\pm0,03$ г/100 г, соответственно.

Содержание золы составило

$1,31\pm0,04$ г/100 г, что указывает на то, что плоды богаты минералами.

Общее содержание сахара и общего жира составило $0,05\pm0,00$ г/100 г и $0,51\pm0,02$ г/100 г соответственно, а содержание энергии на 100 г плодов составило 363,52 кДж.

Таблица 1.

Примерный пищевой состав свежих плодов *Berberis vulgaris*

Состав (единица)	
Вода (г/100 г)	$75,22\pm1,75$
Общее содержание жира (г/100 г)	$0,506\pm0,02$
Общий белок (г/100 г)	$2,55\pm0,03$
Зола (г/100 г)	$1,31\pm0,04$
Всего сахаров (г/100 г)	$0,05\pm0,00$
Углеводы (г/100 г)	$17,72\pm0,52$
Общая энергия (кДж)	$363,52\pm7,51$

В плодах барбариса было обнаружено восемь минералов, среди них наиболее распространенным элементом был K ($582,67\pm8,02$ мг/100 г), а также Ca ($78,5\pm1,62$ мг/100 г), P ($73,24\pm1,72$ мг/100 г) и Mg ($30,61\pm0,56$ мг/100 г) (табл.2).

Таблица 2.

Питательный состав (минералы) плодов *Berberis vulgaris*

Минералы	Состав (мг/100 г сырой массы)	Всего минералов (%)
Na	$1,38\pm0,03$	0,18
K	$582,67\pm8,02$	75,73
Ca	$78,5\pm1,62$	10,20
Cu	$0,27\pm0,01$	0,04
Zn	$0,59\pm0,01$	0,08
Fe	$2,31\pm0,05$	0,30
Mg	$30,61\pm0,56$	3,97
P	$73,24\pm1,72$	9,51
Всего минералов	769,843	100,01

Было идентифицировано 16 аминокислот (табл. 3). Глутаминовая кислота была самой распространенной аминокислотой, за ней следовали аспарагиновая кислота, аргинин, лизин и глицин. Плод содержал шесть типов

незаменимых аминокислот в количестве 0,9 г/100 г веса плода и составлял 31,8% от общего количества аминокислот, а содержание оставшихся 10 аминокислот составляло 1,93 г/100 г веса плода.

Таблица 3.

Питательный состав (аминокислоты) плодов *Berberis vulgaris*.

Аминокислоты	Состав (г/100 г сырой массы)	Всего аминокислот (%)
Фенилаланин	0,12±0,01	4,24
Аланин	0,17±0,01	6,01
Метионин	0,015±0,00	0,53
Пролин	0,2±0,02	7,07
Глицин	0,21±0,01	7,43
Глутаминовая кислота	0,53±0,01	18,74
Аргинин	0,22±0,01	7,78
Лизин	0,21±0,00	7,43
Тирозин	0,11±0,00	3,89
Лейцин	0,18±0,01	6,36
Серин	0,13±0,01	4,60
Треонин	0,13±0,01	4,60
Аспарагиновая кислота	0,27±0,01	9,55
Валин	0,15±0,01	5,30
Гистидин	0,073±0,00	2,58
Изолейцин	0,11±0,01	3,89
Всего аминокислот	2,828	

В плодах барбариса *Berberis vulgaris* идентифицировали в общей сложности 10 различных жирных кислот, включая насыщенные и ненасыщенные разновидности (табл. 4).

Таблица 4.

Содержание жирных кислот в плодах *Berberis vulgaris*

Жирные кислоты	Формула	Состав (г/100 г жирных кислот)	Доля (%)
Миристиновая кислота (C14:0)	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	0,0039	1,41
2-метилгептановая кислота (C8:0)	C ₈ H ₁₆ O ₂	0,0019	0,71
Гексадекановая кислота (C16:0)	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	0,0285	10,35
Стеариловая кислота (C18:0)	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	0,0041	1,50
Октаценовая кислота (C18:1)*	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	0,0263	9,55
Октадекадиеновая кислота (C18:2)*	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	0,0526	19,11
Октацентриеновая кислота (C18:3)*	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	0,0630	22,86
Арахиновая кислота (C20:0)	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	0,0038	1,38
Докозановая кислота (C22:0)	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ COOH	0,0112	4,06
Тетрагексановая кислота (C24:0)	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	0,0801	29,08
Промежуточный итог		0,2754	100,01

Тетрагексановая кислота (C24:0) была доминирующей жирной кислотой, за ней следовали октацентриеноевая кислота (C18:3) и октадекадиеновая кислота (C18:2). Содержание ненасыщенных жирных кислот было немного выше, чем содержание насыщенных жирных кислот (51,51% против 48,48%).

Заключение. Таким образом, показано, что плоды *Berberis vulgaris* обладают питательными свойства-

ми, предполагающими потенциальную нутрицевтическую ценность. При этом содержание белка в плодах *Berberis vulgaris* было высоким, а содержание жира и сахара в плодах было низким, что предполагает низкий риск возникновения ожирения и рассмотрение использования в качестве функциональной пищи или лекарства.

Обнаружено, что плоды *Berberis vulgaris* содержат многочисленные

минералы, включая Na, K, Ca, Cu, Zn, Fe, Mg и P, которые играют важную роль в физиологической функции тканей человека, поддерживая клеточное осмотическое давление, поддерживая баланс pH организма и регулируя определенные физиологические функции в качестве кофакторов. Соотношение Na:K в плодах *Berberis vulgaris* составляет 0,002, что может способствовать профилактике гипертонии, и плоды *Berberis vulgaris* можно считать полезными для контроля артериального давления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kamiloglu O., Ercisli S., Sengul M., Toplu C., Serce S. Total phenolics and antioxidant activity of jujube (*Zizyphus jujube* Mill.) genotypes selected from Turkey. // Afr. J. Biotechnol. 2009; 8:303–307.
2. Tosun M., Ercisli S., Karlidag H., Şengül M. Characterization of Red Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Genotypes for Their Physicochemical Properties. // J. Food Sci. 2009;74:C575–C579. doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01297.x.
3. Özgen M., Saracoglu O., Geçer E.N. Antioxidant capacity and chemical properties of selected barberry (*Berberis vulgaris* L.) fruits. // Hortic. Environ. Biotechnol. 2012; 53:447–451. doi: 10.1007/s13580-012-0711-1.
4. Rezaei M, Ebadi A, Reim S, Fatahi R, Balandary A et al. Molecular analysis of Iranian seedless barberries via SSR. // Scientia Horticulturae. 2011; 129-702.
5. Luo C N, Lin X, Li W K, Pu F, Wang L W et al. Effect of berbamine on T-cell mediated immunity and the prevention of rejection on skin transplants in mice. // Journal of Ethnopharmacology. 1998; 59, 211-215.
6. Zovko Koncic Z, Kremer D, Karlovic K, Kosalec I. Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. and *Berberis croatica* Horvat. // Food and Chemical Toxicology. 2010; 48, 2176-2180.
7. Yesilada E, Kupeli E. *Berberis crataegina* DC. root exhibits potent antiinflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. // Journal of Ethnopharmacology. 2002; 79, 237-248.
8. Suau R, Rico R I, Lopez-Romero J M, Najar F, Cuevas A. Isoquinoline alkaloids from *Berberis vulgaris* subsp. // Australis. Phytochemistry. 1998; 49, 2545-2549.
9. Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. // Journal of Ethnopharmacology 2009, 22-26.
10. Abdul Razzaq F, Alam Khan R, Feroz Z, Afroz S. Effect of *Berberis aristata* on lipid profile and coagulation parameters. // African Journal of Pharmacy and Pharmacology
11. Fatehi M, Saleh T M, Fatehi-Hassanabad Z, Farrokhfal K, Jafarzadeh M et al. Pharmacological study on *Berberis vulgaris* fruit extract. // Journal of Ethnopharmacology 2005, 46-52.
12. Kulkarni S K, Dhir A. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride. // European Journal of Pharmacology 2007, 77-83.
13. Kulkarni S K, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. // Phytotherapy Research. 2010; 24, 317-324.
14. Shanbhag S M, Kulkarni H J, Gaitonde B B. Pharmacological actions of berberine on the central nervous system. // Japanese Journal of Pharmacology. 1970; 20, 482-487.
15. Burdge G.C., Calder P. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. // Reprod. Nutr. Dev. 2005; 45:581–597. doi: 10.1051/rnd:2005047.

16. Mišurcová L., Ambrožová J., Samek D. Seaweed lipids as nutraceuticals (Chapter 27) In: Se-Kwon K., editor. Advances in Food and Nutrition Research. 1st ed. Volume 64. Academic Press; Burlington, NJ, USA: 2011. pp. 339–355.
17. Kayahan M. Oil Chemistry. METU Publishing; Ankara, Turkey: 2003. p. 220.

REZUME

BARBERIS VULGARIS MEVASINING KIMYOVİY TARKIBI

**Azimov Saidislombok Yodgorjon o'gli, Oripova Munozhat Jaloldinovna,
Yuliya Oshchepkova Igorevna**

O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti,
Mirzo Ulug'bek ko'ch., 83, Toshkent, 100125 O'zbekiston

joshepkova05@rambler.ru

Berberis vulgaris зирк мевалари потенциал озукавий қийматта эга бўлган хусусиятларга эга. Шу билан бирга, зирк мевалари таркибида оқсил миқдори юқори, ёғ ва шакар миқдори эса паст бўлиб, бу семириш хавфини камайтиради ва улардан функционал озуқа ёки дори сифатида фойдаланиш имконини беради.

Зирк меваларида Na, K, Ca, Cu, Zn, Fe, Mg ва P каби бир қатор минерал моддалар мавжудлиги аниқланган. Бу минераллар инсон тўқималарида кечадиган физиологик жараёнларни таъминлашда, ҳужайравий осмотик босимни сақлашда, организмнинг pH мувозанатини барқарорлаштиришда ҳамда айрим биокимёвий реакцияларда кофактор сифатида иштирок этишда муҳим роль ўйнайди. Зирк меваларида Na:K нисбати 0,002 ни ташкил этади, бу эса юқори қон босими (гипертония)нинг олдини олишга ёрдам беради ва шу сабабли, Зирк меваларини қон босимини назорат қилишда фойдалари деб ҳисоблаш мумкин.

SUMMARY

CHEMICAL COMPOSITION OF BARBERRY FRUITS BERBERIS VULGARIS

**Azimov Saidislombok Yodgorjon ugli, Oripova Munozhat Jaloldinovna,
Oshchepkova Yulia Igorevna**

*Institute of Bioorganic Chemistry named after. acad. A.S. Sadykov AS RUz,
Mirzo Ulugbek st., 83, Tashkent, 100125 Uzbekistan*

joshepkova05@rambler.ru

Berberis vulgaris fruits have nutritional properties that suggest potential nutraceutical value. Meanwhile, the protein content of *Berberis vulgaris* fruits was high, and the fat and sugar content of the fruits were low, suggesting a low risk of causing obesity and considering its use as a functional food or medicine. *Berberis vulgaris* fruits were found to contain numerous minerals, including Na, K, Ca, Cu, Zn, Fe, Mg, and P, which play an important role in the physiological function of human tissues by maintaining cellular osmotic pressure, maintaining the body's pH balance, and regulating certain physiological functions as cofactors. The Na:K ratio of *Berberis vulgaris* fruits is 0.002, which may contribute to the prevention of hypertension, and *Berberis vulgaris* fruits can be considered useful for controlling blood pressure.

УДК 615.332:547.963.3:634.746

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И
ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ БЕЛКОВОГО КОМПЛЕКСА
*BERBERIS VULGARIS***

**Аманликова Дильфуз Абдуганиевна, Абдугафурова Дилноза
Гулямовна, Азимов Сайдисломбек Ёдгоржон угли,
Орипова Муножат Жалолдиновна**

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125 Узбекистан
munojat.oripova@gmail.com*

Ключевые слова: барбарис *Berberis vulgaris*, противовоспалительная активность, каррагинан, макрофаги, костный мозг.

Актуальность. Многие лекарственные растения содержат соединения, обладающие биологическим действием в дополнение к их лечебным свойствам. Они содержат соединения с многочисленными свойствами, включая гиполипидемические, гипогликемизирующие, антиоксидантные и гепатозащитные, которые были проанализированы на разных уровнях. Одним из таких растений с научным названием *Berberis vulgaris* является барбарис. Результаты показали, что *Berberis vulgaris* действительно повышает чувствительность к инсулину и способен ингибировать альфа-глюкозидазу, адипогенез и, таким образом, действует как средство против ожирения и гипогликемическое средство [1].

Барбарис обыкновенный *Berberis vulgaris* хорошо известное в азиатских странах растение, широко используемое в качестве лекарственного средства и пищевой добавки. В настоящее время во многих странах ведутся исследования фитохимического состава

и фармакологических свойств барбариса *Berberis vulgaris*. На его основе изготавливаются лекарственные формы, биологически активные добавки, различные экстракты, настойки и сиропы [2]. Препараты на основе барбариса оказывают обезболивающее, противовоспалительное, жаропонижающее, кровоостанавливающее, спазмолитическое, противоопухолевое, желчегонное действия, высокоэффективны для улучшения аппетита и укрепления иммунной системы, приносят значительную пользу при лечении заболеваний печени, гипертонии. Выявлено положительное влияние препаратов барбариса при лечении раковых заболеваний, сахарного диабета, ишемии мозга, сердечно-сосудистых заболеваний, бактериальных, вирусных заболеваний и многих других [3].

Недавние исследования показали иммуномодулирующее действие *Berberis vulgaris*, которое является результатом его воздействия на иммун-

ные клетки и медиаторы иммунного ответа, такие как различные группы Т-лимфоцитов и различные воспалительные цитокины [4].

Цель исследования. Изучение противовоспалительного и иммуномодулирующего действия белкового компонента, выделенного из *Berberis vulgaris*.

Материалы и методы исследования. Для первоначальной оценки противовоспалительной активности использовалась классическая модель каррагинанового воспаления. Исследование проводилось на крысах (массой 190±20 г, одного пола). Животные были разделены на 4 группы: контрольную группу и 3 экспериментальные группы, каждая из которых состояла из 5 животных. (Этический комитета по работе с лабораторными животными в условиях *in vivo*, согласно Международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используе-

мых при экспериментальных исследованиях, в Испытательном центре фармакокинетических и фармакодинамических исследований фармакологических средств при Институте биоорганической химии АН РУз (Приказ о создании Этического Комитета №133/1а/х от 4 августа 2014 г.).

Воспаление вызывалось инъекцией 0,1 мл 1% раствора каррагинана в заднюю лапку крыс. Через 1 час после инъекции каррагинана крысам в желудок вводили 1% раствор образцов белкового компонента (БК) *Berberis vulgaris* в дозах 25, 50 и 75 мг/кг в виде сухого порошка. Животным контрольной группы в желудок вводили такое же количество дистиллированной воды.

Воспалительная реакция оценивалась через 1, 2, 3 и 4 часа после инъекции, по изменениям в объеме лапки, и рассчитывалась с использованием следующей формулы:

$$\text{Воспалительная реакция} = \Delta V * 100 / V_0 (\%),$$

где ΔV – изменение объема задней лапки; V_0 – начальный объем задней лапки.

Противовоспалительная актив-

ность оценивалась на основе результатов, полученных через 3 часа после инъекции каррагинана, и рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{АЭА (Антиэксудативная активность)} = (\Delta V_k - \Delta V_o) / \Delta V_k * 100 (\%),$$

где АЭА - антиэксудативная активность в процентах; ΔV_k - изменение объема задней лапки у животных контрольной группы; ΔV_o - изменение объема задней лапки у животных экспериментальной - опытной группы. Полученные данные были обработаны статистически с вычислением сред-

него арифметического (M) и средней арифметической ошибки (m). Статистически значимыми считались изменения при уровне значимости $p < 0,05$.

Определение активности БК *Berberis vulgaris* проводили биологическим методом по его способности *in vivo* увеличивать количество ядро-

содержащих клеток (ЯСК) тимуса, селезенки, подмышечного лимфоузла, а также макрофагов в перитониальной жидкости у мышей. Активность субстанции определяли на мышах при средней массе тела животных 24 г. Интактным животным вводили перорально изотонический раствор – 0,9% NaCl. Животным опытных групп вводили однократно БК *Berberis Vulgaris* в дозе 25 мг/кг в виде 1% водного раствора. В качестве препарата сравнения исследовали действие фитопрепарата Иммунал (1 таблетка содержит активное вещество: эхинацеи пурпурной травы (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) сок высушенный - 80 мг; вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, лактоза, магния стеарат, натрия сахаринат, ванилин, ароматизатор вишневый., производство Словения).

Через 48 часов определяли среднее значение ЯСК органов иммунной системы (Тср.оп) одной мыши в каждой опытной группе по той же методике, что и среднее число ЯСК тимусов животных интактной группы. В конце эксперимента животных взвешивали, за 5 минут до забоя животным вводили внутрибрюшинно 2 мл 0,9% натрия хлорида для забора перитониальной жидкости.

Забивали декапитацией под эфирным наркозом, из брюшной полости брали 20,0 мкл взвеси. Так же извлекали из них тимус, селезенку и лимфоузел взвешивали их и готовили клеточную взвесь в изотоническом 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций (из расчета 100 мг массы органов в 20 мл) путем продавливания всех

желез через капроновое сите. Взвесь клеток набирали автоматической пипеткой 20,0 мкл в пробирки с 0,4 мл 3% раствором уксусной кислоты (степень разведения x20). Подсчет числа ЯСК проводили под микроскопом (увеличение 10x40) в камере Горяева (ТУ 64-1-816-77, модель 851) для счета форменных элементов крови. Считали число ЯСК в 100 больших квадратах, объем которых равен 1:4000 мм³ (при глубине камеры Горяева 0,1 мм, площади одного малого квадрата 1:400 мм²).

Количество ЯСК (Т) в 1 мл взвеси вычисляли по формуле:

$$T = a * b * 4000000 / \text{б},$$

где, а - количество ЯСК, подсчитанных в 100 больших квадратах; б - количество сосчитанных малых квадратов; в - степень разведения (x20); 4000000 - величина, на которую 1 мл больше объема одного малого квадрата. Затем определяли среднее значение ЯСК иммунных органов (Тср.к) одной мыши по формуле:

$$T_{\text{ср.к}} = T * V / n,$$

где: Т - количество ЯСК в 1 мл взвеси; V - объем клеточной взвеси, в мл; n - число животных в группе. Степень воздействия субстанции на клеточность иммунных органов определяли по отношению средней клеточности иммунных органов опытных групп к этому показателю интактной группы (Тср.оп/Тср.к) и обозначали как индекс стимуляции (ИС).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования противовоспалительной активности БК *Berberis vulgaris*, в контрольной группе (необработанные животные) максимальный отек на-

блюдался через 3 часа и составил $93,8 \pm 9,1\%$ по сравнению с исходным объемом, и даже через 4 часа оставалось на $80,4 \pm 7,8\%$ выше начального уровня. В экспериментальной группе также максимальный отек был зафиксиро-

ван через 3 часа после введения каррагинана, однако воздействие образца привело к нормализации воспаления, почти возвращаясь к исходному уровню через 24 часа. Результаты в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й часы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Действие БК *Berberis vulgaris* на воспалительную реакцию ($M \pm m$, $n=5$)

Образцы	Доза	Воспалительная реакция, %			
		1-час	2- час	3- час	4- час
Контроль	Дис. вода	$53,6 \pm 5,2$	$73,2 \pm 7,2$	$93,8 \pm 9,1$	$80,4 \pm 7,8$
БК <i>Berberis vulgaris</i>	25 мг/кг	$38,1 \pm 3,6^*$	$57,9 \pm 5,6$	$55,2 \pm 5,4^*$	$32,5 \pm 3,1^*$
	50 мг/кг	$40,2 \pm 3,8$	$63,8 \pm 6,2$	$59,8 \pm 5,8^*$	$53,6 \pm 4,9^*$
	75 мг/кг	$40,2 \pm 4,1$	$67,0 \pm 6,6$	$67,0 \pm 6,5^*$	$59,8 \pm 5,8$

Примечание: $p < 0,05$ — по сравнению с контролем

По предоставленным данным, противовоспалительное (антиэксудативное) действие БК *Berberis vulgaris* в разных дозах (25, 50 и 75 мг/кг) в порошковой форме варьируется в пределах от 28,6% (для каррагинана) до 41,2% в зависимости от дозы. В опытной группе также максимальный отек наблюдался через 3 часа после введения каррагинана, однако эффект образца был выражен именно в первые 3 часа, где антиэксудативная активность была определена в процентном соотношении. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Противовоспалительная активность (АЭА) БК *Berberis vulgaris* ($M \pm m$, $n=5$)

Образцы	Доза	Воспалительная реакция, %	Антиэксудативное воздействие, %
Контроль	Дис. вода мл	$93,8 \pm 9,1$	-----
БК <i>Berberis vulgaris</i>	25 мг/кг	$55,2 \pm 5,4^*$	41,2
	50 мг/кг	$59,8 \pm 5,8^*$	36,3
	75 мг/кг	$67,0 \pm 6,5^*$	28,6

Примечание: $p < 0,05$ — по сравнению с контролем

Далее исследовалась иммунотропная активность БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг, которая показала наибольший антиэксудативный эффект. В ходе исследований по изучению иммунотропной активности был проведен сравнительный анализ влияния БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг на фагоциты, отвечающие за неспецифическую резистентность организма. Проведенные исследования показали,

что количество макрофагов в перитонеальной жидкости у мышей интактной группы составило $110 \pm 9,4 \cdot 10^6/\text{мл}$. Однократное внутрижелудочное введение животным БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг с помощью катетера привело к проявлению показателя близкого к показателю интактной группы. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние исследуемых веществ на количество макрофагов в перитонеальной жидкости мышей ($M \pm m$; $n=6$)

Препарат, доза	Время исследования, часы	Доза мг/кг/число макрофагов $10^6/\text{мл}$	Индекс стимуляции (ИС)
Интактная группа	48	$110 \pm 9,4$	-
Иммунал 60 мг/кг	48	$114,1 \pm 10,1$	1
БК <i>Berberis vulgaris</i> 25 мг/кг	48	$108,1 \pm 3,0$	1

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг обладает способностью оказывать стимулирующий эффект на неспецифическую резистентность организма животных.

Также было изучено влияние БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг на общее количество клеток в центральных (тимус) и периферических (селезенка, лимфоузлы) органах иммунитета. Как видно из данных, приведенных в таблице 4, исследования влияния субстанции на вес и количество ЯСК тимуса - Т клетки, отвечающие за клеточный иммунитет организма, показали, что количество ЯСК тимуса у интактных животных составило $255,1 \pm 2,1 \cdot 10^6/\text{тимус}$. Однократное,

внутрижелудочное введение животным БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг привело к увеличению через 48 часов количества тимоцитов в 1,1 раза ($280 \pm 9,8 \cdot 10^6/\text{тимус}$) по сравнению со здоровыми животными и схоже по сравнению с препаратом Иммунал. Полученные результаты показывают, что БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг обладает способностью оказывать стимулирующий эффект на центральные (тимус) органы иммунитета.

В связи с этим был проведен сравнительный анализ влияния суммы белков на вес и количество ЯСК селезенки. Проведенные исследования показали, что количество ЯСК селезенки у интактных животных составило $239,1 \pm 8,6 \cdot 10^9/\text{селезенку}$, а вес селезен-

ки $119,6 \pm 4,7$ мг (таблица 4). Однократное, внутрижелудочное введение животным БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг привело к увеличению через 48 часов количества спленоцитов в 1,7 раза (ЯСКсел 415,3 \pm 6,5) по сравнению с интактными животными. При этом вес селезенки ($302,8 \pm 8,2$) имел тенденцию к увеличению. Следовательно, БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг достоверно увеличивает клеточность селезенки животных опытной группы.

Дополнительно был проведен

сравнительный анализ влияния изучаемой суммы белков на вес и количество ЯСК лимфоузла. Это в основном В-клетки, отвечающие за гуморальный иммунитет организма. Проведенные исследования показали, что количество ЯСК лимфоузла у интактных животных составило $24,1 \pm 1,0 \cdot 10^9$ /лимфоузел, а вес лимфоузла $10,0 \pm 1,6$ мг (таблица 4). Под влиянием БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг ЯСК лимфоузла ($21,0 \pm 0,9$) достоверно увеличилось в 1,1 раза.

Таблица 4

Влияние БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг при пероральном введении на вес и количество ЯСК иммунных органов ($M \pm m$; n=6)

Время исследования - 48 часов									
Тимус			селезенка			лимфоузел			
мг	10^9 /тимус	ИС	мг	10^9 /селезенку	ИС	мг	10^9 /лимфоузел	ИС	
Интактная группа									
47,8 \pm 0,5	255,1 \pm 2,1	-	119,6 \pm 4,7	239,1 \pm 8,6	-	10,0 \pm 1,6	24,1 \pm 1,0		
Иммунал 60 мг/кг									
58,9 \pm 3,91*	296 \pm 41,05	1,2	213,8 \pm 29,3*	314,1 \pm 25,16*	1,3	13,0 \pm 1,5	23,5 \pm 2,18	1,0	
БК <i>Berberis vulgaris</i> 25 мг/кг									
42 \pm 2,1*	280 \pm 9,8*	1,1	302,8 \pm 8,2*	415,3 \pm 6,5*	1,7	15,0 \pm 0,6*	21,0 \pm 0,9*	0,9	

Примечание: * $p < 0,005$ - по отношению к данным интактной группы

Однократное, внутрижелудочное введение животным БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг и препарата сравнения Иммунал (60 мг/кг) привело к увеличению через 48 часов количества ЯСК тимуса, селезенки и лимфоузла, при этом индекс стимуляции Иммунала составил 1,2; 1,3 и 1,0, а индекс стимуляции БК *Berberis vulgaris* – 1,1; 1,7 и 0,9,

соответственно. При этом динамика массы исследуемых лимфоидных органов также достоверно увеличилась.

Далее, на финальном этапе иммунологических исследований было изучено влияние БК *Berberis vulgaris* и препарата сравнения на количество ЯСК костного мозга мышей (табл. 5).

Таблица 5

Влияние БК *Berberis vulgaris* на количество ЯСК костного мозга мышей ($M \pm m$; n=6)

Группа животных	Время исследования	ЯСК костного мозга, $10^6/\text{мл}$	
		10^6	ИС
Интактная группа	48	2010 \pm 97,5	-
Иммунал, 60 мг/кг	48	2728,3 \pm 16,9*	1,7
БК <i>Berberis vulgaris</i> , 25 мг/кг	48	2974 \pm 14,8*	1,5

Примечание: * $p<0,005$ - по отношению к данным интактной группы

Вещества стимулировали увеличение ЯСК костного мозга мышей, где ИС БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг (ИС=1,5) был близок к показателю препарата сравнения.

Таким образом, БК *Berberis vulgaris* обладает антиэксудативной активностью, и его эффективность была подтверждена в дозах 25, 50 и 75 мг/кг по сравнению с контрольной группой, при этом наибольшая активность наблюдается в дозе 25 мг/кг. Дополнительно, БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг обладает способностью оказывать стимулирующий эффект на неспецифическую резистентность организма животных и центральные органы иммунитета. Однократное, внутрьжелудочное введение животным БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг и препарата сравнения Иммунал (60 мг/кг) привело к увеличению через 48 часов количества ЯСК тимуса, селезенки и лимфоузла, при этом ИС Иммунала составил 1,2; 1,3 и 1,0, ИС БК *Berberis vulgaris* – 1,1; 1,7 и 0,9, соответственно. БК *Berberis vulgaris* в дозе 25 мг/кг сти-

мулировал увеличение ЯСК костного мозга мышей, где индекс стимулирования составил 1,5.

Заключение. Имеющиеся на сегодняшний день в литературе экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об интересных перспективах применения БК *Berberis vulgaris*, проявляющего противовоспалительную и иммуномодулирующую активности в лечении гиперхолестеринемии и сахарного диабета. Эти исследования могут открыть путь не только новой терапевтической возможности, эффективной для контроля гиперхолестеринемии у пациентов, которые плохо переносят статины, а также для лечения новых форм сахарного диабета и всех тех ситуаций, которые характеризуются явными признаками метаболического синдрома. Рекомендуется исследовать и применять данные соединения в фармацевтической промышленности для борьбы как с воспалительными, так и с аутоиммунными и метаболическими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ромаданова Н.В., Эшбакова К.А., Караполакова Л.Н. Исследование качественного и количественного состава экстрактов мякоти плодов *Berberis iliensis* и *Berberis integrifolia*, сохранение генетического материала в криобанке. // URL: <https://www.researchgate.net/publication>.
2. Zarei A., Changizi-Ashtiyani S., Taheri S., Ramezani M. A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L // Avicenna journal of phytomedicine. – 2015. – Т. 5. – №. 6. – С. 485.
3. Yazdanpanah E., Dadfar S., Shadab A., Orooji N., Nemati M., Pazoki, A., Haghmorad D. Berberine: A natural modulator of immune cells in multiple sclerosis // Immunity, Inflammation and Disease. – 2024. – Т. 12. – №. 3. – С. e1213.
4. Kalmarzi R. N., Naleini S. N., Ashtary-Larky D., Peluso I., Jouybari L., Rafi A., Kooti, W. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of barberry (*Berberis vulgaris*) and its main compounds // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2019. – Т. 2019. – №. 1. – С. 6183965.

REZUME

BERBERIS VULGARIS OQSIL KOMPLEKSINING YALLIGLANISHGA QARSHI VA IMMUNOTROP FAOLLIGINI O'RGANISH

**Amanlikova Dilfuza Abduganievna, Abdugofurovna Dilnoza Gulyamovna,
Azimov Saidislombok Yodgorjon o'gli, Oripova Munozhat Jaloldinovna**

O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti,
Mirzo Ulug'bek ko'ch., 83, Toshkent, 100125 O'zbekiston

munojat.oripova@gmail.com

Berberis vulgaris oqsil summasi (OS) kuchli yallig'lanishga qarshi faollikkiga ega bo'lib, u 25, 50 va 75 mg/kg dozada sinovdan o'tkazilganda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli terapeutik samadorlik namoyon qildi. Eng yuqori biologik faollik aynan 25 mg/kg dozada qayd etildi. Shuningdek, 25 mg/kg dozadagi *Berberis vulgaris* OS hayvon organizmining umumiy rezistentligini va immunitetning markaziy organlari - timus, taloq va limfa tugunlari faoliyatini sezilarli darajada faollashtirish xususiyatiga ega ekanligi aniqlandi. OS va

taqqoslash uchun ishlatilgan Immunal preparati (60 mg/kg) bir martalik peroral yuborilganidan 48 soat o'tib, timus, taloq va limfa tugunlarida YaH (yadroli hujayralar) sonining oshishi kuzatildi. Bunda Immunal uchun rag'batlantirish indeksi (RI) mos ravishda 1,2; 1,3; va 1,0 ni tashkil etgan bo'lsa, *Berberis vulgaris* OS uchun ushbu ko'rsatkichlar 1,1; 1,7 va 0,9 ni tashkil etdi. Bundan tashqari, *Berberis vulgaris* OS 25 mg/kg dozada sichqonlarning suyak iligida YaH sonini oshirishga olib keldi, bu yerda rag'batlantirish indeksi 1,5 ga teng bo'ldi. Maz-

kur ilmiy natijalar *Berberis vulgaris* OS asosida nafaqat giperholesterinemiyaga chalingan va statinlarni ko'tara olmaydigan bemorlar uchun, balki qandli diabetning yangi shakllarini va metabo-

lik sindrom bilan bog'liq kasalliklarni davolashda qo'llanishi mumkin bo'lgan istiqbolli terapeutik vosita sifatida foy-dalanish imkonini beradi.

SUMMARY

STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOTROPIC ACTIVITY OF THE *BERBERIS VULGARIS* PROTEIN COMPLEX

**Amanlikova Dilfuza Abduganievna, Abdugofurovna Dilnoza Gulyamovna,
Azimov Saidislombok Yodgorjon oglu, Oripova Munozhat Jaloldinovna**

*Institute of Bioorganic Chemistry named after. acad. A.S. Sadykov AS RUz,
Mirzo Ulugbek st., 83, Tashkent, 100125 Uzbekistan*

munojat.oripova@gmail.com

The protein complex (PC) of *Berberis vulgaris* has antiexudative activity, and its effectiveness was confirmed at doses of 25, 50 and 75 mg/kg compared to the control group, with the highest activity observed at a dose of 25 mg/kg. Additionally, the PC of *Berberis vulgaris* at a dose of 25 mg/kg has the ability to exert a stimulating effect on the nonspecific resistance of the animal organism and the central immune organs. A single intragastric administration of the PC of *Berberis vulgaris* to animals at a dose of 25 mg/kg and the comparison drug Immunal (60 mg/kg) led to an increase in the number of thymus, spleen and lymph

node NSC after 48 hours, while the SI of Immunal was 1.2; 1.3 and 1.0, the SI of the PC of *Berberis vulgaris* was 1.1; 1.7 and 0.9, respectively. *Berberis vulgaris* PC at a dose of 25 mg/kg stimulated the increase of bone marrow NSC in mice, where the stimulation index was 1.5. These studies may open the way not only to a new therapeutic option effective for the control of hypercholesterolemia in patients who do not tolerate statins, but also for the treatment of new forms of diabetes mellitus and all those situations that are characterized by clear signs of metabolic syndrome.

UDK 616.995:579.61:616-092

ICHAK GELMINTOZLARI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA ICHAK MIKROBIOMINING HOLATI: ADABIYOTLAR SHARHI

Anvarov Jaxongir Abralovich¹, Dauletnazarova Guldana Reypnazarovna²,
Bobojonov Shuxrat Jumanazarovich¹

¹*Toshkent Davlat tibbiyot universiteti, Toshkent sh., O'zbekiston;*

²*Qoraqalpog'iston tibbiyot instituti, Nukus sh., Qoraqalpog'iston Respublikasi*
tmainfection@mail.ru

Kalit so'zlar: ichak mikrobiotasi, ichak gelmintozlari, disbioz, immunomodulyatsiya, probiotiklar, degelmintizatsiya.

Ushbu sharh maqolasining maqsadi inson ichak mikrobiotasi va gelmintozlar o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik haqidagi zamonaviy ilmiy ma'lumotlarni tahlil qilishdir. Normal ichak mikrobiomasining tarkibi, parazitar infeksiyalardagi o'ziga xos o'zgarishlar, degelmintizatsiyaning ta'siri yoritilgan. Gelmintlarning immunomodulyator xususiyatlari va ularning mikrob muvozanatiga ta'siri muhokama qilingan. Shuningdek, shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarurligi ta'kidlangan.

Kirish. Oshqozon-ichak ekotizimi turli xil biologik jamoalardan iborat bo'lib, ularga prokariotlar (bakteriyalar va arxeyalar) hamda eukariotlar (gelmintlar va sodda jonivorlar) kiradi. Eukariotlar, asosan, parazitlar sifatida qaraladi. Xo'jayin va parazit o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni tushunish uchun ushbu murakkab muhitdagi barcha mikrob jamoasi a'zolari o'rtasidagi dinamik munosabatlarni bilish muhim ahamiyatga ega. Bakteriyalar va parazitlar ichakda

birgalikda mavjud bo'lib, xo'jayin organizmining fiziologiyasi va metabolizmiga ta'sir ko'rsatadi, bir vaqtning o'zida xo'jayinning ichak immun tizimi rivojlanishi va faoliyati uchun muhim signal manbai hisoblanadi [1].

Ichak gelmintozlari hozirgi kungacha global sog'liqni saqlash sohasida muhim muammo bo'lib qolmoqda, ayniqsa sanitariya va gigiena darajasi past bo'lgan rivojlanayotgan mamlakatlarda. Har yili millionlab odamlar askarida, ankilostoma, qilbosh gijja va ostritsa kabi parazit chuvalchanglar bilan zararlanadi, bu esa jiddiy tibbiy va ijtimoiy-iqtisodiy oqibat-larga olib keladi. Shu bilan birga, so'nggi o'n yilliklarda inson mikrobiomasi – organizmda, xususan, oshqozon-ichak tizimida yashovchi jamiki mikroorganizmlar haqidagi fan jadal rivojlanmoqda. Aniqlanishicha, mikrobioma immun gomeostazni, metabolizmni, to'siq funksiyasi va patogenlardan himoya qilishni qo'llab-quvvatlashda muhim rol o'ynaydi [2, 3].

Gel mintlar va mikrobiota o'rtasidagi

o'zaro ta'sir murakkab va to'liq o'rganilmagan jarayon hisoblanadi. Gelmintlar xo'jayinning immun javobini modulyatsiya qilishi va shu orqali ichak mikroflorasi tarkibiga bevosita yoki bilvosita ta'sir ko'rsatishi mumkin. Boshqa tomondan, mikrobioma holati parazitar infeksiyaga nisbatan sezuvchanlik va kasallikning og'irlilik darajasini belgilashi mumkin [4].

Ushbu sharh maqolaning maqsadi – ichak gelmintozlari bilan kasallangan bemorlarda ichak mikrobiomasining holati haqidagi zamonaviy ma'lumotlarni tahlil qilish, shuningdek, ushbu o'zaro ta'sirlarning mumkin bo'lgan klinik va terapeutik oqibatlarini muhokama qilishdan iborat.

Ichak mikrobiomining normal holati. Ichak mikrobiomasi juda murakkab va dinamik ekotizim bo'lib, 1000 dan ortiq turdag'i bakteriyalar, shuningdek, viruslar, zamburug'lar va arxeyalarni o'z ichiga oladi. Katta yoshdagi insonda ichak mikrobiotasining umumiyy massasi taxminan 1-2 kg ni tashkil etadi, mikrob hujayralarining umumiyy soni esa xo'jayin organizmning hujayralari soniga teng yoki hatto undan ham ortiq bo'lishi mumkin [5].

Sog'lom mikrobiom tarkibiga asosan *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* va *Proteobacteria* turlarining vakillari kiradi. Dominant avlodlariga *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* va boshqalar kiradi. Ushbu mikroorganizmlar o'rtasidagi muvozanat oshqozon-ichak tizimining normal faoliyatini ta'minlaydi.

Ichak mikrobiotasining funksiyalari turlicha va u quyidagilarni o'z ichiga oladi:

- murakkab uglevodlarning hazm bo'lishida va vitaminlar (masalan, K va V guruhi) sintezida ishtirok etish;
- immun javobni shakllantirish va modulyatsiyalash;
- patogenlarni raqobatli siqib chiqarish;
- ichak to'sig'i butunligini saqlash va epiteliy bilan metabolik o'zaro ta'sir [6, 7].

Mikrobiotaning rivojlanishi tug'ilishdan boshlanadi va tug'ish usuli, ovqatlanish tarzi, antibiotiklar bilan davolаниш, ovqatlanish ratsioni va umumiyy salomatlik holati kabi omillar ta'sirida shakllanadi. Yosh ulg'aygan sari uning tarkibi barqarorlashadi, ammo atrof-muhit o'zgarishlari va patofiziologik jarayonlarga sezgir bo'lib qoladi.

Mikrobioma tarkibining buzilishi – disbioz – mikroorganizmlar xilma-xil ligining kamayishi, shartli patogen shakllarning ustunlik qilishi va "foydaли" bakteriyalar ulushining pasayishi bilan namoyon bo'lishi mumkin. Bu holat turli xil kasalliklarning rivojlanishi bilan bog'liq bo'lib, jumladan, ichakning yallig'lanish kasalliklari, metabolik sindrom, allergik va autoimmun kasalliklar, shuningdek, parazitar kasalliklariga yuqori sezuvchanlik shular qatoriga kiradi [8, 9].

Shunday qilib, ichak mikrobiotasi inson salomatligining o'ta muhim tarkibiy qismi bo'lib, har qanday tashqi ta'sirlar, shu jumladan, gelmint invaziyalari uni sezilarli darajada o'zgartirish qobiliyatiga ega.

Ichak gelmintozlari haqida umumiyy ma'lumotlar. Ichak gelmintozlari – bu insonning ichak bo'shlig'ida yashovchi chuvalchanglar qo'zg'atadigan parazitar

kasalliklar hisoblanadi. Ularga eng keng tarqalgan qo'zg'atuvchilar – yumaloq chuvalchanglar (nematodalar), masalan, askaridalar (*Ascaris lumbricoides*), qilbosh gjijalar (*Trichuris trichiura*), ostritsalar (*Enterobius vermicularis*), ankilostomalar (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), shuningdek, kamroq hollarda uchrovchi tasmasimon chuvalchanglar (sestodalar) va so'rg'ichli yassi chuvalchanglar (trematodalar) kiradi.

Jahon sog'lijni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, dunyo bo'ylab 1,5 milliarddan ortiq odamlar gelmintlar bilan zararlangan, ayniqsa, iqlimi issiq, sanitariya darajasi past va toza ichimlik suvi yetishmovchiligi mavjud hududlarda keng tarqalgan [2].

Eng ko'p uchraydigan ichak gelmintozlari:

- Askaridoz – bu kasallikni *Ascaris lumbricoides* nomli yirik nematodalar qo'zg'atadi. Kasallik najas bilan ifloslangan oziq-ovqat mahsulotlari va suv orqali yuqadi. Og'ir hollarda ichak tutilishi va oziqlanish buzilishlarini keltirib chiqaradi.

- Trixotsefalyoz – bu kasallikni *Trichuris trichiura* (qilbosh gjija) qo'zg'atadi. Ko'pincha simptomsiz kechadi, biroq bolalarda surunkali diareya, anemiya, o'sishdan orqada qolishni keltirib chiqarishi mumkin.

- Ankilostomidozlar – *Ancylostoma duodenale* va *Necator americanus* kabi gelmintlar keltirib chiqaradigan kasalliklar bo'lib, ular ifloslangan tuproq bilan mu-loqotda bo'lganda teri orqali organizmga kirib boradi. Asosiy belgisi – temir tanqisligi anemiyasi.

- Enterobioz – *Enterobius vermicularis* qo'zg'atadi, ko'pincha bolalarda uchray-

di. Kasallik maishiy-muloqot yo'li bilan yuqadi. Asosiy belgilari – anus sohasida qichishish va ta'sirchanlik (asabiylik).

- Gimenolepidoz va tenioz – tasmasimon chuvalchanglar qo'zg'atadi, zararlangan oziq-ovqatlarni iste'mol qilganda yuqadi.

Gelmintlar inson organizmiga tizimli ta'sir ko'rsatadi. Ular nafaqat ichakdag'i mahalliy yallig'lanishlarni keltirib chiqarishi, balki xo'jayinning immun javobini o'zgartirishi, infeksiyaning surunkali kechishiga zamin yaratishi va boshqa patogenlarga sezuvchanlikni oshirishi mumkin. Bolalarda ichak gelmintozlari ayniqsa xavfli hisoblanadi: ular anemiya, oqsil-energetik yetishmovchilik, jismoniy va kognitiv (aqliy) rivojlanishing kechikishi bilan bog'liq [10].

Shuni alohida ta'kidlash joizki, gelmintozlar kamdan-kam hollarda yakka holda kechadi: ular ko'pincha bakterial disbioz, ovqat hazm qilish va metabolizmning buzilishi bilan birga yuz beradi, bu esa ularning mikrobiomga ta'sirini o'rghanishni ayni paytda juda dolzarb masalaga aylantiradi.

Gelmintlarning mikrobiomga ta'siri. Ichak gelmintlari va ichak mikrobiomlari bir-biri bilan chambarchas bog'liq bo'lib, "parazit – mikrobiota – xo'jayin immun tizimi" murakkab uchligini hosil qiladi. Zamonaviy tadqiqotlar shuni tasdiqlamoqdaki, gelmintlar ichak mikroflorasining tarkibi va funksional faolligiga jiddiy ta'sir ko'rsatishga qodir, shu jumladan, bilvosita – immunitet boshqaruvi orqali.

Asosiy mexanizmlardan biri "gelmintlarning immunomodullovchi ta'siri" hisoblanadi. Evolyusiya jarayonida ular T-regulyator hujayralarni

faollashtirib, yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-10, TGF- β) ishlab chiqarishni qo'zg'atib, yallig'lanish reaksiyalarini susaytirish qobiliyatiga ega bo'lgan. Bunday immun muhit mikroblar muvozanatini barqaror, ammo har doim ham foydali bo'lмаган mikrobiologik jamoalar tomon o'zgartirishga yordam beradi [11].

Bundan tashqari, "ichakda gelmintlarning jismoniy mavjudligi" mikromuhitga ta'sir ko'rsatadi: ular shilliq qavatta mexanik ta'sir ko'rsatadi, fermentlar va almashinuv mahsulotlarini ajratadi, rN muhitini, epiteliy o'tkazuvchanligi va shilliq tarkibini o'zgartiradi, bu esa o'z navbatida muayyan bakterial guruhlarning koloniyalashuviga ta'sir qiladi [12].

Hayvon modellarida o'tkazilgan bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, gelmintlar bilan zararlanish *Lactobacillus* va *Clostridia* populyatsiyalarining ko'payishiga va *Bacteroides* sonining kamayishiga olib keladi. Masalan, sichqonlarga *Heligmosomoides polygyrus* yuqtirilganda mikroblar xilma-xilligi va yallig'lanishga qarshi qisqa zanjirli yog' kislotasi – butirat ishlab chiqarishga yordam beradigan bakteriyalar darajasining oshishi kuzatilgan [13].

Insonlarda olingan ma'lumotlar bir-biriga qarama-qarshi bo'lib, bu ko'plab omillar – gelmint turi, infeksiyaning davomiyligi, immunitet holati, ovqatlanish tartibi, hamroh mikroblar yuklamasiga bog'liq. Biroq, kuzatuvlarning umumiyo'yonalishi shuni tasdiqlaydiki, "gelmintozlar ba'zi yallig'lanish holatlarida (masalan, Kron kasalligi va yarali kolitta) disbiozni keltirib chiqarishi mumkin [14].

Shunday qilib, gelmintlarning mikrobiotaga ta'sirini patogen yoki himoya deb hisoblab bo'lmaydi – u kontekstli va ko'plab sharoitlarga bog'liq. Biroq, ushbu bog'liqlikning mavjudligi ham gelmintozlar, ham ichakning yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi yondashuvlar uchun istiqbollarni ochib beradi.

Gelmintozli bemorlarda ichak mikrobiomi. To'plangan ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, ichak gelmintozlari bilan kasallangan bemorlarda ichak mikrobiotasining tarkibi va funksional faolligida sezilarli o'zgarishlar kuzatildi. Bu o'zgarishlar parazitning turiga, invaziyaning davomiyligiga, xo'jayining yoshiga va immun tizimining holtiga qarab o'zgarishi mumkin.

Gelmintzlarda mikrobiologik buzilishlarning eng tipik belgilari quyidagilardan iborat:

- bakterial xilma-xillikning kamayishi;
- shartli patogen va kommensal bakteriyalar o'rtaсидаги nomutanosiblik;
- fermentativ jihatdan kamroq faol bo'lgan bakterial jamoalar tomon siljish;
- ichak to'sig'i o'tkazuvchanligining oshishi va hamroh mikroyallig'lanish.

Masalan, askaridoz va trixotsefalyoz bilan kasallangan bolalarda *Bifidobacterium* va *Lactobacillus* sonining sezilarli darajada kamayishi, shartli patogen *Proteobacteria*, shu jumladan, *Escherichia coli* va *Klebsiella spp.* ko'payishi qayd etilgan [15, 16].

Bundan tashqari, gelmintozlar bilan og'rigan bemorlarning najaaside ko'pincha "proteolitik metabolizm mahsulotlari", ammiak va toksik aminlar miqdorining ortishi kuzatiladi, bu

mikrobiotdagi funksional o'zgarishlarni ko'rsatadi.

Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadi, surunkali parazitar infeksiya bilan kasallangan shaxslarda "disbakterioza nisbiy chidamlilik" holati shakllandi, bunda invaziyaga qaramasdan, yallig'lanish oldi va yallig'lanishga qarshi mikrob guruhlari o'rtasidagi muvozanat saqlanib qoladi. Bu insonning parazitlar bilan birgalikdagi evolyusiyasi va zamонавиев disbioz sharoitida gelmintlarning mumkin bo'lган "tartibga soluvchi" roli haqidagi gipotezani tasdiqlaydi.

Yana shuni ta'kidlash joizki, "har xil turdag'i gelmintlar mikrobiotaga turlicha ta'sir ko'rsatadi". Masalan, enterobioz bilan og'rigan bemorlarda o'zgarishlar askarida va ankilostomalar bilan om-maviy invaziyalarga qaraganda kamroq namoyon bo'ladi. Aralash invaziyalarda, odatda, mikrobiotaning buzilishi ancha sezilarli bo'ladi [17].

Shunday qilib, ichak gelmintozlari bilan og'rigan bemorlarda mikrobioma holati yaqqol individual o'zgaruvchanlik bilan tavsiflanyadi, ammo umuman olganda disbioz tomonga siljishni aks ettiradi, bu esa kasallikning kechishini og'irlashtirishi va terapiya samaradorligini pasaytirishi mumkin.

Ichak mikrobiomiga degelmintizatsiyaning ta'siri. Ichakdagi parazitlarni yo'qotishga qaratilgan antigelmint terapiya nafaqat gelmintlarning o'ziga, balki ichakdagi mikroblar jamoasiga ham ta'sir ko'rsatmay qolmaydi. Bu ta'sir ham ijobjiy – parazit vositachiligidagi disbiozni bartaraf etish orqali, ham salbiy – parazitga qarshi dorilarning nojo'ya ta'siri yoki "teskari disbalans" tufayli bo'lishi mumkin.

Qator klinik tadqiqotlar shuni ko'rsa-

tadiki, "muvaffaqiyatli degelmintizatsiyan dan so'ng mikrob xilma-xillik qisman tiklanadi", shu jumladan, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* kabi foydali bakteriyalar soni ham ortadi. Bu holat ayniqsa, bolalarda askaridoz va trixotsefalyozni davolashdan keyin yaqqol namoyon bo'ladi [18].

Biroq, boshqa kuzatuvlarda "gelmintlarning tez eliminatsiyasi yallig'lanishning paradoksal kuchayishiga va mikrobioma holatining yomonlashishi ga olib kelishi mumkin" deb ta'riflangan, ayniqsa ichak to'siq funksiyasining hamroh buzilishi bo'lган shaxslarda. Bu shunga bog'liqki, gelmintlar ko'p holarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar (masalan, IL-10, TGF- β) ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi va ularning to'sadan yo'qolishi immunitet boshqaruvining vaqtinchalik disbalansiga sabab bo'lishi mumkin [19].

Shuningdek, "antigel mint vositalini qo'llashning o'zi", ayniqsa keng ta'sir doirasiga ega dori vositalari (albendazol, mebendazol) ba'zi bakteriya shtammlariga nisbatan antimikrob faolligi tufayli mikrobiota tarkibiga bevosita ta'sir ko'rsatishi mumkinligi aniqlangan. Eksperimental modellarda (masalan, sichqonlarda) *Heligmosomoides polygyrus* bilan zararlanishdan so'ng davolashdan keyin butirat ishlab chiqaruvchi bakteriyalar darajasining tez pasayishi kuzatildi, bu epithelial gomeostazning buzilishi va ichak devori o'tkazuvchanligining kuchayishi bilan birga kechdi [20].

Shunday qilib, degelmintizatsiya – bu nafaqat parazitni yo'q qilish, balki ichakning nozik muvozanatli ekotizimiga muhim aralashuv hisoblanadi. Mikrobiomani tiklashga qaratilgan "hamroh terapiya", shu jumladan, probiotiklar,

prebiotiklar yoki hatto og'ir holatlarda najas mikroflorasini transplantatsiya qilish maqsadga muvofiqmi degan savol tug'iladi. Kelajakda mikrobiom holatini hisobga olgan holda degelmintizatsiyadan keyin bemorlarni boshqarish standartlarini ishlab chiqish uchun keng ko'lamli randomizatsiyalangan tadqiqotlar zarur.

Xulosa. Bugungi kunda ichak gelmintozlari va inson mikrobiotasi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik zamonaviy parazitologiya va mikrobiologiyaning eng qiziqarli va istiqbolli sohalaridan biri hisoblanadi. To'plangan ma'lumotlar shuni ko'rsatadi, gelmintlar ichak mikrobiotasing tarkibi, xilma-xilligi va metabolik faolligiga jiddiy ta'sir ko'rsatadi, bu esa o'z navbatida parazitar kasalliklarning klinik kechishini, bemorning immun holatini va umumiylashtirishini salomatligini belgilashi mumkin.

Gelmintzlarda mikrobiomdagi o'zgarishlar foydali va shartli patogen bakteriyalar o'rtasidagi muvozanatning buzilishi, qisqa zanjirli yog' kislotalari ishlab chiqarilishining pasayishi va ichak to'sig'i o'tkazuvchanligining oshishi bilan bog'liq. Antigelmint terapiya mikrobiotani qisman tiklashga qodir, ammo vaqtinchalik disbiotik reaksiyalarni ham keltirib chiqarishi mumkin.

Ushbu o'zaro ta'sirlarni har tomonlama tushunish, ayniqsa, endemik hududlarda shaxsiylashtirilgan tibbiyat va bemorlarning hayot sifatini yaxshilash uchun yangi imkoniyatlar ochadi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Hahn MA, Dheilly NM. Experimental models to study the role of mi-

crobes in host-parasite interactions. *Front Microbiol.* 2016;7:1300.

2. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. Gelmintozlar profilaktikasi. [Elektron resurs] — URL: <https://www.who.int/rus/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections> (25.06.2025).

3. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:341–52

4. Leung JM, Graham AL, Knowles SCL. Parasite-microbiota interactions with the vertebrate gut: synthesis through an ecological lens. *Front Microbiol.* 2018;9:843.

5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature.* 2007 Oct 18;449(7164):804-10. doi: 10.1038/nature06244. PMID: 17943116; PMCID: PMC3709439.

6. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268-1273. doi:10.1126/science.1223490.

7. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011. PMID: 24679531; PMCID: PMC4056765.

8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603; PMCID: PMC3779803.

9. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012

- Sep 13;489(7415):220-30. doi: 10.1038/nature11550. PMID: 22972295; PMCID: PMC3577372.
10. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, Hotez PJ. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet.* 2006 May 6;367(9521):1521-32. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68653-4. PMID: 16679166.
 11. Zaiss MM, Rapin A, Lebon L, Dubey LK, et al. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation. *Immunity.* 2015 Nov 17;43(5):998-1010. doi: 10.1016/j.jimmuni.2015.09.012. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26522986; PMCID: PMC4658337.
 12. Reynolds LA, Finlay BB, Maizels RM. Cohabitation in the Intestine: Interactions among Helminth Parasites, Bacterial Microbiota, and Host Immunity. *J Immunol.* 2015 Nov 1;195(9):4059-66. doi: 10.4049/jimmunol.1501432. PMID: 26477048; PMCID: PMC4617609.
 13. Ramanan D, Bowcutt R, Lee SC, Tang MS, Kurtz ZD, Ding Y, Honda K, Gause WC, Blaser MJ, Bonneau RA, Lim YA, Loke P, Cadwell K. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity. *Science.* 2016 Apr 29;352(6285):608-12. doi: 10.1126/science.aaf3229. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27080105; PMCID: PMC4905769.
 14. Broadhurst MJ, Ardeshir A, Kanwar B, Mirpuri J, Gundra UM, Leung JM, Wiens KE, Vujkovic-Cvijin I, Kim CC, Yarovinsky F, Lerche NW, McCune JM, Loke P. Therapeutic helminth infection of macaques with idiopathic chronic diarrhea alters the inflammatory signature and mucosal microbiota of the colon. *PLoS Pathog.* 2012;8(11):e1003000. doi: 10.1371/journal.ppat.1003000.
 15. Kay GL, Millard A, Sergeant MJ, Midzi N, Gwisai R, Mduluza T, et al. Differences in the Faecal Microbiome in Schistosoma haematobium Infected Children vs. Uninfected Children // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2015. — Vol. 9(6). — e0003861. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003861>.
 16. Lee SC, Tang MS, Lim YAL, Choy SH, Kurtz ZD, Cox LM, et al. (2021) Correction: Helminth Colonization Is Associated with Increased Diversity of the Gut Microbiota. *PLoS Negl Trop Dis* 15(4): e0009325. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009325>.
 17. Cortés A, Peachey LE, Jenkins TP, Scotti R, Cantacessi C. Helminths and microbes within the vertebrate gut - not all studies are created equal. *Parasitology.* 2019 Sep;146(11):1371-1378. doi: 10.1017/S003118201900088X.
 18. Cooper P, Walker AW, Reyes J, Chico M, Salter SJ, Vaca M, Parkhill J. Patent human infections with the whipworm, *Trichuris trichiura*, are not associated with alterations in the faecal microbiota. *PLoS One.* 2013 Oct 4;8(10):e76573. doi: 10.1371/journal.pone.0076573. PMID: 24124574; PMCID: PMC3790696.
 19. Croese J, Giacomin P, Navarro S, Clouston A, et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Feb;135(2):508-16. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.022.
 20. Easton A.V., Quiñones M., Vujkovic-Cvijin I., Oliveira R.G., Kepha S., Odier M.R., Anderson R.M., Belkaid Y., Nutman T.B. The impact of anthelmint-

ic treatment on human gut microbiota based on cross-sectional and pre- and postdeworming comparisons in West- ern Kenya // mBio. — 2019. — Vol. 10. — Article e00519-19. — DOI: 10.1128/mBio.00519-19.

РЕЗЮМЕ:

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У БОЛЬНЫХ С КИШЕЧНЫМИ ГЕЛЬМИНТОЗАМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Анваров Жахонгир Абрагович¹, Даулетназарова Гулдана Рейпназаровна², Бобоевон Шухрат Жуманазарович¹

¹*Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент,
Республика Узбекистан*

²*Медицинский институт Каракалпакстана, г. Нукус,
Республика Каракалпакстан*

tmainfection@mail.ru

Ключевые слова: микробиота кишечника, кишечные гельминтозы, дисбиоз, иммуномодуляция, пробиотики, дегельминтизация.

Целью статьи является анализ современных данных о взаимосвязи между кишечной микробиотой и гельминтозами у человека. Представлены сведения о составе нормального микробиома, характерных изменениях при паразитарных инвазиях, влиянии дегельминтизации. Рассмотрены иммуномодулирующие свойства гельминтов и их влияние на микробный баланс. Подчёркнута необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных стратегий лечения.

SUMMARY:

THE STATE OF INTESTINAL MICROBIOME IN PATIENTS WITH INTESTINAL HELMINTHIASES: A LITERATURE REVIEW

**Anvarov Jakhongir Abralovich¹, Dauletnazarova Guldana Reipnazarovna²,
Bobojonov Shukhrat Jumnazarovich¹**

¹*Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan*

²*Karakalpakstan Medical Institute, Nukus, Republic of Karakalpakstan*

tmainfection@mail.ru

Keywords: intestinal microbiota, intestinal helminths, dysbiosis, immunomodulation, probiotics, dehelminthization.

This review aims to analyze current data on the relationship between intestinal microbiota and helminth infections in humans. It provides an overview of the normal gut microbiome, characteristic alterations during parasitic infections, the impact of dehelminthization. The immunomodulatory effects of helminths and their role in microbial balance are discussed. The review highlights the need for further studies to develop personalized treatment approaches.

УДК: 459.054

ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОГО СТРЕССА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

**Арсенова Мухаббат Абдумумин кизи¹, Ирискулов Баҳтиёр Уқтамович²,
Ахмедова Дилафруз Баҳадировна²**

¹*Ташкентский международный химический университет*

²*Ташкентская медицинская академия*

zuxra.sayfutdinova.91@bk.ru

Ключевые слова: почечный стресс, белковый спектр, сыворотка крови, альбумины, глобулины, воспаление, адаптивный иммунитет, экспериментальная ишемия.

В ходе исследования изучены изменения содержания общего белка и его фракций в сыворотке крови при моделировании почечного стресса у лабораторных животных путём иммобилизации правой почечной артерии с введением адреналина. Анализ белкового спектра проводился на 1, 3, 7, 10 и 14 сутки после вмешательства. Полученные данные свидетельствуют о развитии выраженного гипопротеинемического синдрома с максимальным снижением общего белка на 7 сутки. На фоне снижения альбуминов наблюдалось повышение фракций глобулинов, особенно γ -глобулинов, что указывает на активацию как острого, так и адаптивного иммунного ответа. Изменения α_1 - и α_2 -глобулинов отражают фазность воспалительного процесса и возможное участие печени в системной реакции на стресс. Полученные результаты демонстрируют сложный и многоуровневый характер метаболических и иммунных сдвигов при ишемическом поражении почек.

Введение. Сывороточные белки, составляющие значительную часть белкового бассейна крови, выполняют целый ряд жизненно важных функций в организме, играя ключевую роль в поддержании гомеостаза – стабильности внутренней среды, обеспечении адекватного иммунного ответа и осуществлении различных транспортных функций [1-3]. Эти белки, такие как альбумин, глобулины (α_1 , α_2 , β , γ) и фибриноген, выполняют разнообразные задачи: альбумин, например, поддерживает онкотическое давление крови, препятствует утечке жидкости в ткани и переносит различные лиганды, включая гормоны, жирные кислоты и лекарственные препараты. Глобулины участвуют в транспорте металлов, гормонов и витаминов, а также являются компонентами иммунной системы (иммуноглобулины, или антитела). Фибриноген, в свою очередь, играет ключевую роль в процессе свертывания крови [4-6].

Изменения концентрации отдель-

ных сывороточных белков, а также их соотношения друг к другу, могут служить важным диагностическим маркером, отражающим как острые, так и хронические патологические процессы, происходящие в организме [7]. Например, резкое снижение уровня альбумина может указывать на недостаточность питания, потерю белка с кишечным содержимым (например, при синдроме мальабсорбции) или повышенную проницаемость сосудистой стенки (например, при нефротическом синдроме). Повышение уровня глобулинов часто связано с воспалительными процессами, инфекциями или аутоиммунными заболеваниями. Стressовые реакции, такие как травмы, хирургические вмешательства или интенсивные физические нагрузки, также могут вызывать временные изменения в белковом спектре сыворотки. Воспаление, характеризующееся активацией иммунных клеток и высвобождением медиаторов воспаления, приводит к изменению синтеза и катаболизма белков, что отражается в анализе сыворотки. Повреждение органов, например, печени или почек, также может приводить к специфическим изменениям в белковом составе крови [7, 8].

Особый интерес представляет изучение белкового спектра при нарушении функции почек, так как почки активно участвуют в метabolizme белков и их выведении. Почки не только фильтруют кровь, удаляя избыток белков и их метаболиты, но и участвуют в синтезе некоторых белков плазмы, а также регулируют их реабсорбцию. При почечной недостаточности нарушается способность почек

к фильтрации и реабсорбции белков, что приводит к их накоплению в сыворотке крови [9]. Например, при хронической почечной недостаточности часто наблюдается снижение уровня альбумина, что связано с его повышенной экскрецией с мочой и снижением синтеза в печени. Изменения в соотношении альбумина и других белков, таких как α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин, могут быть использованы для оценки степени тяжести почечной недостаточности и прогноза ее течения. Таким образом, анализ сывороточных белков является ценным инструментом в диагностике и мониторинге заболеваний почек, позволяющим оценить функциональное состояние почек и выявить ранние признаки их повреждения.

Цель исследования. Оценить изменения содержания общего белка и его фракций в сыворотке крови на фоне экспериментального почечного стресса, смоделированного путём иммобилизации правой почечной артерии и введения адреналина, с целью выявления динамики белкового обмена и определения стадии и характера системной реакции организма.

Материалы и методы. Эксперимент был проведён на лабораторных животных, которым моделировали почечный стресс путём односторонней ишемии (пережатие правой почечной артерии) в сочетании с введением адреналина. Сыворотку крови исследовали на 1, 3, 7, 10 и 14 сутки после моделирования. Показатели сравнивались с интактной группой. Оценивались уровни общего белка, альбуминов, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулинов.

Результаты и обсуждение. Уже на 1 сутки после моделирования почечного стресса наблюдалось снижение уровня общего белка на 18% по сравнению с показателями интактной группы (с 6,1 до 5,0 г/дл), а также снижение альбуминов на 30% (с 3,8 до 2,65 г/дл). Эти изменения являются типичными проявлениями острого катаболического стресса, при котором происходит активация гормонов стресса, таких как кортизол и адреналин, стимулирующих протеолиз (расщепление белков) в скелетных мышцах и других тканях.

Параллельно снижается синтетическая функция печени, особенно в отношении продукции альбуминов. Это объясняется перераспределением ресурсов гепатоцитов в пользу синтеза белков острой фазы. Кроме того, системный воспалительный ответ сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов - таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Эти медиаторы усиливают сосудистую проницаемость, что способствует утечке белков из кровеносного русла в интерстициальное пространство, усугубляя гипопротеинемию.

Максимальное снижение общего белка наблюдается на 7 сутки, когда его концентрация составила 4,22 г/дл - это снижение на 31% от исходного уровня, что свидетельствует о продолжающемся метаболическом и воспалительном стрессе.

α_1 -глобулины к 7 суткам увеличились на 50% (с 0,1 до 0,27 г/дл), что типично для фазы острого воспаления. Данная фракция включает α_1 -анти трипсин, α_1 -кислый гликопротеин и другие белки острой фазы, синтез ко-

торых активируется в печени в ответ на цитокины. Повышение этой фракции отражает активный системный воспалительный ответ.

α_2 -глобулины демонстрировали рост на 1–3 сутки (с 0,7 до 1,15 г/дл), что также соответствует типичному паттерну острофазного ответа. Однако к 7 суткам наблюдается резкое снижение (~50%) до 0,13 г/дл. Такое падение может быть следствием ишемического повреждения печени, снижения синтетической функции, а также снижения продукции α_2 -макроглобулина, гаптоглобина и церулоплазмина - ключевых белков этой фракции.

β -глобулины демонстрировали стабильный рост с 1 по 7 сутки, достигнув максимума на уровне 2,18 г/дл (рост на ~60% от исходного уровня 1,2 г/дл). Это может отражать активацию гуморального звена иммунной системы, в том числе системы комплемента, а также транспортных белков, таких как трансферрин.

γ -глобулины увеличились уже на 1 сутки более чем в два раза (с 0,9 до 1,88 г/дл, что составляет рост на 109%), и сохранились на высоком уровне до 14 суток (до 2,01 г/дл на 7 сутки, и 1,88 г/дл на 14 сутки). Это стойкое повышение свидетельствует о долгосрочной активации адаптивного иммунного ответа, включая синтез иммуноглобулинов. Возможные причины включают антигенную стимуляцию, вызванную повреждением тканей и активацией иммунных клеток, а также начальные признаки аутоиммунных процессов, вызванных нарушением иммунной толерантности на фоне тканевой деструкции и системного воспаления (Рисунок 1).

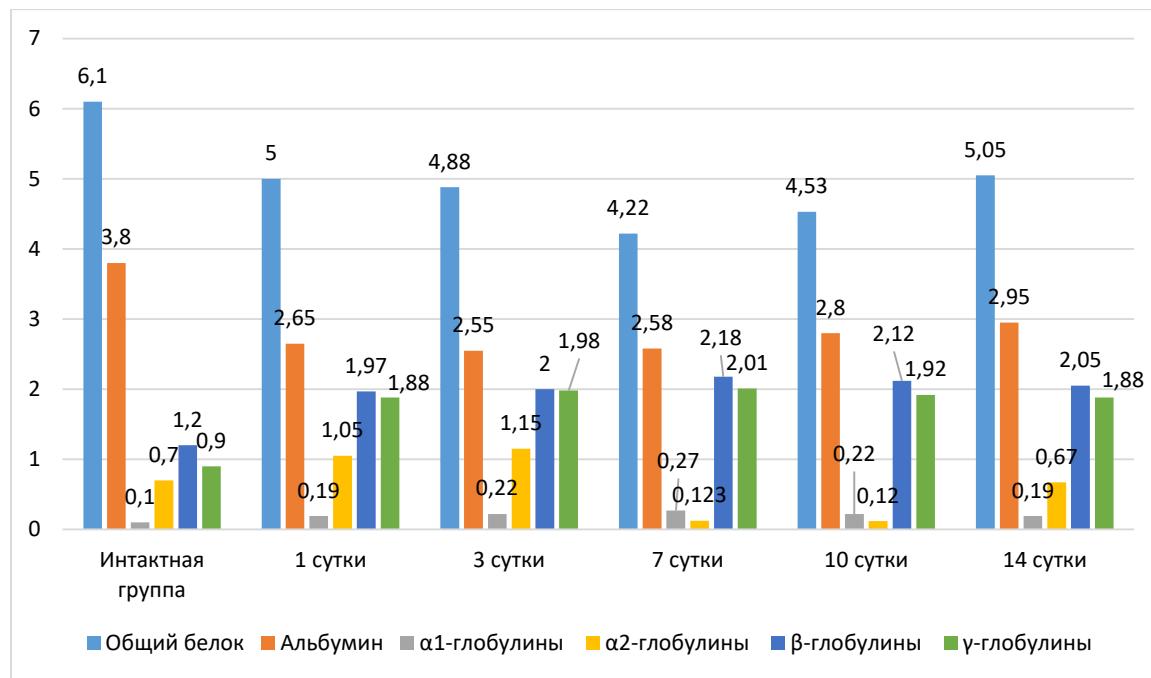


Рисунок 1. Динамика концентрации общего белка и фракций сывороточных белков в крови при почечном стрессе у лабораторных животных

Заключение. Моделирование почечного стресса вызывает значительные изменения в белковом спектре сыворотки крови. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в первые 7 суток, с постепенной частичной нормализацией к 14 дню. Динамика глобулиновых фракций свидетельствует о многофазном характере воспалительной и иммунной реакций, а также возможном участии аутоиммунных механизмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лазебник Л. Б., Туркина С. В. Энтерогепатоцентризм как основа психосоматической патологии человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №. 8 (216). – С. 9-23.

- Андреева А. М. и др. Поиск и идентификация сывороточных белков с высокой осмотической активностью у щуки ESOX LUCIUS // Журнал эволю-

ционной биохимии и физиологии. – 2025. – Т. 61. – №. 1. – С. 51–60-51–60.

- Махова А. Доказательно о травах. Научный подход к фитотерапии. – Litres, 2025.

- Цховребова М. А. Лабораторная диагностика нарушений белкового обмена // Международный научный журнал инновационная наука. – 2024. – С. 12.

- Горяйнова О. С. Получение и использование однодоменных рекомбинантных антител для повышения эффективности исследований белков-маркеров в крови человека.

- Rekhtina I. G. et al. Detection of paraprotein in plasma cell tumors // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №. 1. – С. 135-144.

- Гильманов А. Ж. Оценка значимости лабораторных биомаркеров почечного повреждения при нефролитотрипсии.

- Lux C. N. Заживление ран у животных: обзор физиологии и клиничес-

ская оценка //Veterinary Dermatology. – 2022. – №. 1. – С. 1.

9. Коваленок Ю. К. и др. Клини-

ческая биохимия с эндокринологией. Клинико-биохимическая оценка состояния почек. – 2022.

REZUME

LABORATORIYA HAYVONLARDA BUYRAK STRESSINI MODELLASHTIRISHDA QON ZARDOBINING OQSIL SPEKTRINING O'ZGARISHI

**Arsenova Muhabbat Abdumomin kizi¹, Irisqulov Baxtiyor Uktamovich²,
Axmedova Dilafruz Bakhadirovna²**

¹Toshkent xalqaro kimyo universiteti

²Toshkent tibbiyot akademiyasi

zuxra.sayfutdinova.91@bk.ru

Kalit so'zlar: buyrak stressi, qon zardobi, oqsil fraksiyalari, albumin, globulin, yallig'lanish, adaptiv immunitet, eksperimental ishemiya.

Ushbu tadqiqotda buyrak stressi sharoitida umumiyoq oqsil va uning fraksiyalari miqdorining qon zardobida o'zgarishlari o'rjanildi. Eksperimental model sifatida o'ng buyrak arteriyasining immobilizatsiyasi va adrenalin yuborilishi orqali stress holati chaqirildi. Oqsil spektrining tahlili 1-, 3-, 7-, 10- va 14-kunlarda o'tkazildi. Tadqiqot natijalari umumiyoq oqsil darajasining sezilarli pasayishini, ayniqsa 7-kun maksimal darajadagi kamayishini ko'rsatdi. Albuminlar miqdorining kamayishi fonida gamma-globulinlar va boshqa globulin fraksiyalarining oshishi kuzatildi, bu esa yallig'lanish va moslashuvchan immun javobning faollashganini bildirdi. α_1 - va α_2 -globulinlardagi o'zgarishlar yallig'lanish jarayonining bosqichma-bosqich kechishini va jigarning stressga nisbatan sistemali reaksiyasida ishtirok etishini ko'rsatadi. Olingan natijalar buyrak ishemiyasida yuzaga keladigan metabolik va immun tizimdagi murakkab o'zgarishlarni aks ettiradi.

SUMMARY

CHANGES IN THE PROTEIN SPECTRUM OF BLOOD SERUM IN MODELING RENAL STRESS IN LABORATORY ANIMALS

**Arsenova Muhabbat Abdumimin kizi¹,
Irisqulov Baxtiyor Uktamovich²,
Akhmedova Dilafruz Bakhadirovna²**

¹Tashkent International Chemical University

²Tashkent Medical Academy

zuxra.sayfutdinova.91@bk.ru

Keywords: renal stress, serum protein spectrum, albumin, globulins, inflammation, adaptive immunity, experimental ischemia.

This study investigated changes in total serum protein and its fractions under conditions of renal stress in laboratory animals. The experimental model involved immobilization of the right renal artery combined with adrenaline administration. Serum protein spectrum was analyzed on days 1, 3, 7, 10, and 14 after the intervention. The results revealed a marked hypoproteinemia, with the most significant decrease in total protein observed on day 7. A reduction in albumin levels was accompanied by an increase in globulin fractions, particularly γ -globulins, indicating activation of both acute-phase and adaptive immune responses. Changes in α_1 - and α_2 -globulin levels reflect the phased progression of inflammation and potential hepatic involvement in the systemic response to stress. These findings highlight the complex and multi-level metabolic and immune shifts associated with renal ischemic injury.

УДК 616.9;618.6-092

**ОИВ ИНФЕКЦИЯСИННИГ ОНАДАН БОЛАГА ВЕРТИКАЛ
ЮҚИШИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ УСУЛЛАРИ
(АДАБИЁТЛАР ШАРХИ)**

Атабеков Нурмат Сатиниязович¹, Юнусов Музаффар
Мирпозилович², Атахажиев Миркомил Сотқинбоевич³

¹Ўзбекистон Республикаси Соглиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Санитария-эпидемиологик осойишталык ва жамоат саломатлиги қўмитаси

²Андижон Давлат тиббиёт институти

³Кўқон университети Андижон филиали

muzaffar_yunusov@list.ru

Калит сўзлар: ОИВ инфекцияси, оналар, болалар, кўкрак сути.

Мақолада ОИВ инфекциясини дунё аҳолиси ўртасида келиб чиқиши, юқиши йўллари, тарқалиши ва ҳомиладор аёллар ўртасида учраши, антинатал даврнинг ўзига хос кечиши ифодаланган. Шу билан бирга ОИВ инфекцияси тўғрисида ЖССТ томонидан берилган статистик маълумотлар солиштрилиб, тахил қилинган. Шунингдек ОИВ инфекциясини вертикал йўл билан юқища кўкрак сутиning ахамияти, сувний сут аралашмаларини берилиши ва дунё олимлари томонидан олиб борилган илмий тадқиқот натижалари баён этилган. ОИВ инфекциясига чалинган оналардан туғилган чақалоқларни кўкрак сути билан озиқланиши натижасида кўкрак сути орқали ОИВ инфекциясини чақалоқга юқиши даражаси юқори эканлиги манбалар бўйича исботланган.

Дунёда одам иммунитет танқислиги (ОИВ) инфекцияси бугунги кунда ер юзининг барча минтақаларини қамраб олиб, Жаҳон соғлиқни

сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ва Бирлашган миллатлар ташкилоти (БМТ) олдида турган биринчи навбатдаги муаммога айланган [1,5,8]. ОИВ инфекциясининг келиб чиқиши тарихига назар ташласак, инсонлар ҳаётига XX-асрнинг 80 йилларида кириб келиб, унинг тарқалиш муаммоси ҳозирги вақтгача ҳам инсониятнинг узок умр кўриш ва яшаш ҳафсизлигига таҳдид солаётган катта хавфлардан бири хисобланади. Бу ўз навбатида соғлиқни сақлаш соҳасининг асосий долзарб муаммоларидан биридир [8,9,14]. ЖССТ-нинг маълумотларига кўра, "...дунёда шу кунгacha 85,6 млн нафардан ортиқ шахслар улардан, 1,7 млн нафари болалар ОИВ инфекциясини юқтириб, 40,3 млн инсонлар шу касаллик оқибатида вафот этган. Ҳозирги кунда бу инфекция билан заарланган 39 млндан ортиқ инсонлар ҳаёт кечириб, 29,8 млн шахсларга антиретровирус терапия (АРВТ) натижасида мазмунли ҳаёт кечирмоқдалар... .»[5].

Шу билан бирга, "...ОИВ инфек-

цияси даволанадиган сурункали қасалликлар қаторига кирди, бу эса уни юқтиб олган одамларга узоқ ва сифатли ҳаёт кечиришига имкон беради...” .»[1, 12]. Дунёда ОИВ/ОИТС эпидемиясининг давом этиши инсонлар ҳаётига хавф солувчи муаммаолар қаторида кириши билан бирга жамият ва тараққиётнинг ривожланишига ўзининг салбий таъсирини қўрсатиб келмоқда. Ушбу инфекция аҳолининг барча қатламлари ўртасида тарқалиши кузатилган. Шу ўринда ОИВ инфекциясининг эпидемик ривожланиш хусусиятлари ўзининг географик, ижтимоий, иқтисодий ва маданий жиҳатлари билан характерланиб, вақт ўтиши билан мамлақатлар ўртасида тарқалиши турлича бўлган ҳолда эпидемик вазият ўзгариб бормоқда. Жумладан, ёшлар ўртасида учраши ОИВ инфекциясини онадан болага юқиши болалар саломатлигига жиҳдий таъсир қўрсатмоқда. [3,6,7,15].

Бизга маълумки, ОИВ инфекциясининг касаллик манбаи бу ОИВ инфекцияси билан касалланган бемор ҳисобланниб, касалликнинг барча босқичларида табиий ва сунъий юқиш йўллари орқали соғлом шахсларга юқиши мумкин [1,10]. Шуни таъкидлаш лозимки, биринчи табиий йўл орқали химояланмаган жинсий алоқа (гомо- ва гетеросексуал), вертикал (антенатал — ҳомила ичи заарланиши, интранатал — тутрук вақтида ва постнатал — ОИВ инфекцияли она кўкрак сути билан болани озиқлантиришда) йўл билан юқади. Сунъий йўл билан юқишида эса парентерал йўл билан юқиб, тиббиётда ностерил тиббий асбобларни ишлатилиши, қон ва унинг компонентларини тўла ОИВга текширмасдан ишлатили-

ши, наркотик моддаларни инекцион йўл билан қабул қилишда, татуировкаларни ностерил асбоблар ишлатилишида юқиши кузатилади. [7,9,16].

Муалифларнинг маълумотларига кўра ОИВ инфекциясини жинсий йўл билан юқиши энг кўп тарқалган. Ривожланган айrim давлатларда ОИВ инфекциясини химояланмаган гетеросексуал йўли орқали юқиши эркак ва аёлларни ОИВ инфекцияси билан зарарланиш сони ўхшашлиги билан характерланади. [11,16]. Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, ОИВ инфекцияси инсонларни мазмунли ҳаёт кечиришига тўсқинлик қилиб, инфекция аниқлангандан бўён 2024 йилга келиб, дунё бўйича 42,3млн [35,7-51,1млн] киши ОИТС оқибатида вафот этган [3,9,13]. Шу билан бирга ОИВ инфекцияси билан боғлиқ ўлим даражаси 2010 йилдан бери, аёллар ва қизлар ўртасида 56%га, эркаклар ва ўғил болалар ўртасида 47% камайган. Энг ачинарлиси шундан иборатки, 2024 йилги дунё бўйича статистик маълумотларга кўра ҳар дақиқада 1 киши ОИВ инфекцияси оқибатида вафот этаётир. Шунингдек, жаҳонда катталар (15-49 ёшгача) ОИВ тарқалишини ўртacha даражаси 0,8%ни ташкил этмоқда. Бироқ маргинализация, дискриминация ва баъзи ҳолларда криминализация туфайли айrim гурухлар орасида ўртacha тарқалиш даражаси кўпроқни ташкил этади.

Ўртacha тарқалиш қуийдаги кўрсаткични ташкил этмоқда:

- Шарқий ва жанубий Африкада 15 ёшдан 24 ёшгача бўлган ёш аёллар ва қизлар орасида 2,3%;
- Эркаклар, эркалар билан жинсий алоқа қилганлар орасида 7,7%;

- секс бизнес ишчилари орасида 3%;
- гиёхванд моддаларни инекцион усулда қабул қилувчилар орасида 5%;
- трасгендерлар ўртасида 9,2%;
- маҳкумлар орасида 1,3% ни ташкил қиласиди [3,9,13].

Тиббиёт соҳасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида ОИВ инфекциясини даволаш ва олдини олиш бўйича кўрсатмалар ишлаб чиқилиб, амалиётга тадбиқ этилган. 2024 йилнинг охирига келиб, 30,7 млн [27 млн-31,9 млн] киши АРВТдан фойдалиниш имкониятига эга бўлди. Бу кўрсаткич 2010 йилдаги 7,7 млн [6,7 млн-8 млн] бўлган эди, 2024 йилга келиб, умумий касалланганларни 77% [61-89%] АРВТ билан даволанишга мушарраф бўлди. Жумладан 15 ёш ва ундан катта ёшдаги ОИВ инфекцияли фуқароларнинг 77% [62-90%] ва 0-14 ёшгача ОИВ инфекцияли болаларнинг 57% [41-75%] АРВТ фойдаланади. Шу жумладан ОИВ инфекцияси ни онадан болага вертикал йўл билан юқишини олдини олиш бўйича ҳам бир қатор чора тадбирлар амалиётга киритилиш натижасида 2024 йилда ОИВ инфекцияли ҳомиладор аёлларнинг 84% [72-98%] АРВТ билан қамраб олинди [3,5,14].

Дунё бўйича ОИВ инфекциясини онадан болаган вертикал йўл билан юқиши ва янги туғилган чақалоқларни озиқланиши юзасидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида ижобий самараларга эришилган [7,11].

ОИВ инфекциясини онадан болага вертикал йўл билан юқишини олидини олиш бўйича қатор тадбирлар олиб борилсада, 2024 йилга келиб дунё бўйича рўйхатга олинган янги ОИВ инфекцияларининг 44% аёллар

ва қизларга (барча ёшдаги) тўғри келади. Африканинг Сахрои Кабирдан жанубида аёллар ва қизлар (барча ёшдаги) барча янги ОИВ инфекцияларининг 62% ташкил қиласиди. Бошқа барча ҳудудларда 2024 йилда янги ОИВ инфекциясининг 73% ортиғи эркаклар ва ўғил болаларга тўғри келган. 2024 йилда ҳар хафтада 4 минг нафар 15 ёшдан 24 ёшгача бўлган ўсмир қизлар ва ёш аёллар ОИВ инфекцияси билан касалланган бўлиб, уларнинг 3100 нафари Африканинг Сахрои Кабири жанубида содир бўлган [3,5,7,9,16].

ОИВ инфекцияси билан зарарланган аёлларни ҳомиладор бўлиши, уларда антинатал даврни ўзига хос патологик тарзда кечиши она ва чақалоқ учун хавф омилини келтириб чиқаради. ОИВ инфекциясининг онадан болага вертикал йўл билан юқишида перинатал даврига яъни антинатал давр (ҳомиладорлик ва туғруқнинг 1-давригача йўлдош орқали), интранатал давр (туғруқ вақтида қин шиллиқ қавати, қони ҳомила шиллиқ қаватига тери контакти орқали) ва эрта неонанатал давр (чақалоқ ҳаётининг биринчи 6 кунида она сути орқали) тўғри келган [6,7,9].

ОИВ инфекцияли оналардан туғилган чақалоқларни кўкрак сути билан озиқланиши натижасида уларга ОИВ инфекцияси юқиши хавфини ошириши тасдиқланган. Бизга маълумки, чақалоқларни кўкрак сути билан боқиш эрта ёшдаги болаларда учрайдиган аксарият касалликларни олдини олишда иммун тизими шакллантириб берадиган асосий омиллардан бири ҳисобланади. Дунё бўйича 40% чақалоқлар 6 ойгача ис-

тисносиз кўкрак сути билан озиқланмоқда. Шунга қарамасдан дунё мамалакатларида ҳар йили озиқ овқат етишмаслиги натижасида 2,7 млн болалар вафот этаётгани сир эмас [2,4,8].

ОИВ инфекциясига чалинган оналардан туғилган чақалоқларни кўкрак сути билан озиқланиши натижасида кўкрак сути орқали ОИВ инфекциясини чақалоқга юқиш даражаси юқори хисобланади. Шу боис ҳам ОИВ инфекцияли оналарда туғилган чақалоқларни сұйний сут аралашмалари билан бепул тартибда таъминлаш жараёнини такомиллаштириш, зудлик билан ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда [6,7,9,12,14].

Жаҳонда педиатрия ва юқумли касалликлар бўйича устувор йўналишлари юзасидан қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, улар орасида ОИВ инфекцияни онадан болага вертикал йўл яъни кўкрак сути орқали ўтишини олдини олиш мақсадида сұйний озиқлантиришга ўтиш бўйича бир қатор муаммолар борлиги болаларнинг жисмоний ривожланиши ва соғлом камолга етишида етакчи ўринни эгалайди [3,7,13].

ОИВ инфекцияли оналарни ҳомиладорлик даврида инфекциянинг клиник босқичларида учрайдиган оппортунистик инфекциялар болаларнинг эрта неонетал ва постнатал даврларда кўп учрайдиган клиник қўриниши психомотор ва жисмоний ривожланиш суръатларининг кечикиши билан характерланиши кузатилмоқда. Адабиётларга кўра, "...ЖССТ, ВНІВА/СНІВА ва АҚШнинг CDC ва American Academy of Pediatrics эксперtlари ҳар

кандай шароитда ҳам ОИВ инфекцияли оналардан туғилган чақалоқлар кўкрак сути билан озиқланишига қарши қўрасатмалар берган.

ОИВ инфекцияси билан касалланган оналардан туғилган болаларнинг аксарияти (78,5%), асосан, тана вазнининг 56,9% бўйига нисбатан орқада қолиши туфайли жисмоний ривожланиши бир текис эмаслиги билан ажralиб туради..."[4,8]. Маълумки, соғлом оналардан туғилган чақалоқларни ҳаётининг 6 ойигача истисносиз кўкрак сути билан боқилиши уларни соғлом ўсиши ва камолга етишини таъминлашдаги ролини эътиборга олиб, сұйний сут аралашмалар билан озиқлантириладиган, шу жумладан ОИВ инфекцияли оналардан туғилган болаларни сұнъий сут аралашмалари билан тизимли аниқ тартиб асосида озиқлантириш ҳозирги даврнинг долзарб масалаларидан бир бўлиб қолмоқда [6,9].

АҚШда ҳомиладорлар орасида олиб борилган профилактик тадбирлар натижасида ОИВ инфекциясини вертикал йўл билан юқиш даражаси 15- 30% гача, Африка давлатида эса 40-50% га камайишига олиб келгани баён этилган. ОИВ инфекцияли оналардан туғилган чақалоқлар учун сұнъий озиқланишлар тавсия этилсада, унинг моливий масалаларига кам эътибор берилиб, етарлича ўрганилмасдан қолмоқда (Е.Б. Ястребова., ва ҳаммуал., 2019.).

Доктор Ребекка Пауэлл бошчилигидаги Нью-Йорклик олимлар ОИВ инфекцияли оналар қўкрак сутида ОИВга қарши антителалар билан қопланган ОИВ инфекциясини ютиши

ва йўқ қилиши мумкин бўлган сут оқ қон хужайраларини маҳсус турини аниқладилар. Бу қобилият антителага боғлиқ хужайрали фагацитоз деб аталади (Поссеряева Т., 2023).

ОИВ инфекцияли болаларни жисмоний ва руҳий риволанишларига таъсир этувчи омиллар уларни ўсиш ва ривожланишига салбий таъсир қўрсатган (Deryabina A., 2020; CoffeeM., Lurie MN., et al., 2018).

АҚШда вирусни юқтириш хавфи юқори бўлгани сабабли ОИВ инфекцияли оналардан туғилган болаларни кўкрак сути билан боқиши қатиъян ман этилган. Бироқ кўплаб ривожланмаган давлатларда она сутига алтернатив имкониятлар мавжуд бўлгани сабабли сунъий озиқлантириш қўлланилмаган. (Г. Либман, Х.Дж Макадон, 2018).

МДХ давлатлари жумладан Россия давлатида ОИВ инфекцияси билан заараланган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни илк муддатларидан бошлаб, антиретровирус терапия ўтказилиши чақалоқга перинатал даврида ОИВ инфекциясини вертикаль йўл билан юқишини камайишга олиб келиши исботланган. Шу билан бирга жарроҳлик амалиётидан сўнг бу аёлларда асоратлар пайдо бўлиши юқориличига сақланиб қолиши таъкидлаб ўтилган. (А.Ф.Завалко., ва ҳаммуал., 2016)

ОИВ инфекциясини онадан болага юқишини олдини олишда З босқичли АРВТ профилактикаси амалиётга тадбиқ этилиши жумладан ҳомиладорлик, туғруқ ва янги туғилган чақалоқларда шунингдек кўкрак сути билан боқиши истисно қилиш ўзини ижобий самара бергани исботланган бир пайтда ОИВ инфекциясини даволашни самарали усувлари йўқлиги

сабабли, ушбу профилактика тадбир ОИВ инфекциясига қарши қурашда асосий омил сифатида баён этилган (Д.З Бузуева., ҳаммуал., 2021).

ОИВ юқсан болаларда тана масасини ортишининг секиналашиши, овқатланишнинг камайиши, юқумли касалликлар ва ичак системасидаги сўрилишларнинг бузилишлари сабаб бўлган (Базыкина Е.А., ва ҳаммуал., 2017; Блинов Д.С., ҳаммуал., 2017).

Ўзбекистонда олимлар томонидан ОИВ инфекциясини тарқалиши билан онадан болага вертикаль йўл билан ўтиши, клиник кечиши ва янги дори воситаларини амалиётта қўллаш бўйича даволаш самарадорлиги исботланган. (Атабеков Н.С ва ҳаммуал., 2018; Тўйчиев Л.Н., ва ҳаммуал., 2019).

ОИВ инфекциясини вертикаль йўл билан юқишини олдиш жумладан ҳомиладорлик, туғруқ ва кўкрак сути билан боқиши бўйича маълумотлар берилсада, кўкрак сутини ўрнини босувчи сунъий сут аралашмалари ва уларнинг моливий негизларини ҳал этиш юзасидан маълумотлар берилмаган.

Ушбу йўналишдаги, яъни ОИВ инфекцияли болаларнинг ҳаёт тарзи ва кун тартибини белгилаш, чақалоқлик давридан сунъий сут аралашмалари билан озиқланиш билан бирга уларнинг жисмоний баркамол ривожланиши яъний антропометрик қўрсаткичлари баҳолаш жумладан ҳаёт давомийлиги ва сифатини яхшилаш бўйича амалий тадбирларни ишлаб чиқиши замонавий тиббиётнинг амалий жихатдан энг муҳим ва долзарб муаммоси бўлиб ҳисобланади.

Адабиётлар шархининг яқуний холосасида қўра;

- Дунёнинг айрим давлатларида

ОИВ инфекцияли оналардан туғилган болаларни күкрап сути билан боқишиң қатыяны ман этилган, бирок күплаб ривожланмаган давлатларда она сутига алтернатив имконияттар мавжуд бўлгани сабабли сунъий озиқлантириш қўлланилмаган. Шу билан бирга күплаб мутахассислар истисно тариқасида 4-6 ойгача она сути билан боқишиң тавсия этган.

- Осиё ва Африка давлатларида диарея, пневмония ва тўйиб овқатланмаслик туфайли касалланиш ва ўлим даражаси юқори бўлганлиги, ОИВ инфекцияли оналар болаларни күкрап сути билан боқиши миллий соғлиқни сақлаш ташкилотлари томонидан қўллаб-қувватланмасада, болаларни ҳаётини сақлаб қолиш учун кўкрап сути билан озиқлантиришни давом эттирган.

- Дунё бўйича ОИВ инфекциясини олдини олиш АРВТ ва АРТП тадбирлари амалиётта тадбиқ этилсада, ҳомиладорлар ўртасида ОИВ инфекцияси тарқалиши, шу билан боғлиқ ҳолатда касалликнинг вертикал йўл билан болаларга юқиши давом этмоқда.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Атабеков Н.С., Маткаримов Б.Д., Ражабов Г.Х. и др.. ВИЧ-инфекция в Узбекистане и её эпидемиологические особенности в современных условиях. Ўзбекистон тиббиёт журнали// 2013; 5: 36-37.

2. Булатова Е.М, Богданова Н.М, Волкова И.С, Пеньков Д.Г. Физическое развития и состояние питания.Медицинский совет журнал// 2012; 4: 64-68.

3. Бузуева Д.З, Журавлёва К.И, чуйкова Е.А. Особенности ведения детей раннего возраста, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией. Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области//2017; 4(19)T:13-17,

4. Глуарева М.Р, Сентизова Н.Р и др. Особенности раннего физического развития детей // 2022; 2: 9,90-94.

5. Глобальная статистика по ВИЧ. Информационный бюллетень// ЮНЭЙДС 2024. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>

6. Мозалева О.Л, Самарина А.В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин. Журнал акушерства и женских болезней // 2021; №3 том 70: 64-68.

7. Маркова Д.А. Влияние ВИЧ статуса и других инфекций на роды и состояние плода. Журнал научные высказывания// 2023; 14(38): 103-106.

8. Трубецкая С.Р, Сазонова О.В и др. Физическое развитие детей с различным уровнем физической активности. Российский педиатрический журнал// 2024; 27: (Приложение 3) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-S3> <https://elibrary.ru/ixctdh>.

9. Покровский В.В, Прокопьева М.Н. ВИЧ и беременность: / Под ред... - М.: Медицина, 2021. - 320 с.

10. Кузнецова, Т.В. ВИЧ-инфекция и беременность: клинические аспекты и проблемы ведения / Т.В. Кузнецова, А.В. Чернова // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2020. - № 4. - С. 45-52.

11. Петрова, М.М. Влияние ВИЧ-инфекции на состояние плода новорожденного / М.М. Петрова, Е.В. Борисова // Акушерство и гинекология. - 2022. - № 2. - С. 30-37.

12. Belyakov NA, Rassohin W. Komorbidnye sostoyaniya pri VICH-infekcii. CHast' 1. Osnovy problem. Saint Petersburg: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr; 2018. (In Russ.)

13. Belokoneva TS, Tezikov YV, Lipatov IS, Agafonova OV. Retrospective analysis of preqnancy and its outcomes in women with hiv infection. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2018;21(2-2):14-19. (In Russ.)

14. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, et al. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. Front Immunol.

2018:9:880. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00880

15. Glukhova TN, Chesnokova NP, Rogozhina IE, Sergeeva ON. Modern understanding of the pathogenesis of preeclampsia as a set of sample pathological process and pathological conditions, complicated pregnancy. Scientific Review.

Medical Sciences. 2016;(2):12-32. (In Russ.)

16. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, et al. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. Reprod Health, 2018;15(1):76. DOI: 10.1186/s12978-018-0513-8

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ К РЕБЕНКУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Атабеков Нурмат Сатиниязович¹,
Юнусов Музаффар Мирпозилович²,
Атахажиев Миркомил Соткинбоевич³

¹Комитет санитарно-эпидемиологического
благополучия и общественного здоровья
при Министерстве здравоохранения
Республики Узбекистан

²Андижанский государственный
медицинский институт

³Андижанский филиал Кокандского
университета

muzaffar_yunusov@list.ru

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция,
матери, дети, грудное молоко.

В статье описывается возникновение ВИЧ-инфекции среди населения мира, пути передачи, распространение и встречааемость среди беременных женщин, а также особенности течения антенатального периода. Также были сопоставлены и проанализированы статистические данные ВОЗ о ВИЧ-инфекции. Кроме того, изложено значение грудного молока при вертикальной передаче ВИЧ-инфекции, применение искусственных молочных смесей и результаты научных исследований, проведенных учеными мира. На основании источников доказано, что при грудном вскармливании новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, уровень передачи ВИЧ-инфекции новорожденным через грудное молоко высок.

REZUME

METHODS FOR PREVENTING MOTHER-TO-CHILD VERTICAL TRANSMISSION OF HIV INFECTION (LITERATURE REVIEW)

Atabekov Nurmat Satiniyazovich¹,
Yunusov Muzaffar Mirposilovich²,
Atakhazhiev Mirkomil Sotkinboevich³.

¹Sanitary-Epidemiological Welfare and Public
Health Committee under the Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan

²Andijan State Medical University

³Kokand University, Andijan Branch

muzaffar_yunusov@list.ru

Keywords: HIV infection, mothers,
children, breast milk.

This article describes the origin, transmission routes, and spread of HIV infection among the global population, as well as its occurrence among pregnant women and the peculiarities of the antenatal period. It also includes comparative and analytical data based on statistics provided by the World Health Organization (WHO). Additionally, the role of breast milk in the vertical transmission of HIV infection, the use of artificial formula, and the results of scientific studies conducted by global researchers are presented. It has been proven by various sources that breastfeeding by mothers infected with HIV significantly increases the risk of transmitting the infection to the infant through breast milk.

УДК 616 - 006.52 - 036.22 - 055.2 (575.1-25)

СКРИНИНГ ВПЧ И ЦИТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: ТАШКЕНТ 2024

**Ахмедова Любовь Михайловна, Ахмедова Шахноза Хайруллаевна,
Бобожонова Ойша Шавкатовна, Кочарова Зарина Алишеровна**

*Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского
специализированного научно-практического медицинского центра
эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний*

dr.love85@mail.ru

Ключевые слова: Рак шейки матки (РШМ), Вирус папилломы человека (ВПЧ), ранний скрининг рака шейки матки, профилактика рака шейки матки, высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33).

Оценить эффективность раннего скрининга рака шейки матки с использованием ПЦР-диагностики ВПЧ и жидкостной цитологии в Ташкенте за 2024 год.

В исследовании приняли участие 21 107 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, обследованных в 12 центральных поликлиниках г.Ташкента. ПЦР использовалась для выявления ВПЧ высокого онкогенного риска. Женщины с положительным результатом прошли жидкостную цитологию.

Положительный ПЦР на ВПЧ выявлен у 1 124 женщин (5,3%). Наиболее распространённым был ВПЧ 16 типа (87 случаев), за ним следовали типы 52 (52 случая), 18 (5 случаев) и 45 (4 случая). Среди женщин с ВПЧ-положительным результатом предраковые изменения выявлены у 264 человек, а рак шейки матки – у 31 женщины.

Скрининг с использованием ПЦР и последующей жидкостной цитологии позволил эффективно выявлять

предраковые и злокачественные изменения. Полученные данные подтверждают необходимость масштабного внедрения подобных программ в Узбекистане.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространённых злокачественных заболеваний среди женщин во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется около 570 тысяч новых случаев РШМ, что составляет примерно 7,5% от всех случаев рака у женщин. В странах с развитыми системами здравоохранения распространённость заболевания значительно снижена благодаря внедрению регулярных скрининговых программ, направленных на раннее выявление предраковых изменений в шейке матки.

ВПЧ представляет собой группу вирусов, включающую более 200 типов, из которых около 40 могут инфи-

цировать половые органы. Известно, что хроническая инфекция ВПЧ, особенно высокоонкогенными типами вируса, такими как типы 16, 18, 31, 33, 45 и 52, является основным фактором риска развития рака шейки матки. Эти типы вируса вызывают изменения в клетках шейки матки, которые могут привести к развитию предраковых заболеваний и, в конечном итоге, к раку. ВПЧ 16 и 18 особенно часто ассоциируются с развитием инвазивного рака шейки матки и составляют основную угрозу для здоровья женщин.

В Узбекистане рак шейки матки остается одной из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний среди женщин. Особенно актуальной эта проблема является для крупных городов, таких как Ташкент, где наблюдается высокая плотность населения и растущий риск развития заболеваний, связанных с инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ), который является основным этиологическим фактором развития РШМ.

Таким образом, исследование эффективности раннего скрининга рака шейки матки в Ташкенте за 2024 год является крайне актуальным, поскольку позволяет оценить текущую ситуацию, выявить возможные проблемы и предложить решения для улучшения профилактических мероприятий в рамках общественного здравоохранения.

Цель исследования. Оценить эффективность ПЦР-скрининга на ВПЧ и жидкостной цитологии для раннего выявления предраковых и злокачественных изменений шейки матки у женщин в г.Ташкенте за 2024 год.

Материалы и методы. Для оценки эффективности раннего скрининга рака шейки матки в г.Ташкенте за 2024 год было проведено исследование среди женщин, проходивших обследование в 12 центральных поликлиниках города. Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института вирусологии (НИИ вирусологии) в лаборатории отдела исследования папилломавирусов и других онковирусных инфекций. В исследовании приняли участие 21 107 женщин в возрасте от 30 до 55 лет. Скрининг проводился с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ), что позволило оценить риск развития предраковых и раковых изменений в шейке матки.

1. Выборка исследования

В общей сложности было обследовано 21 107 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, среди которых 1 124 показали положительный результат на наличие ВПЧ высокоонкогенных типов (16, 18 и другие) при проведении ПЦР. Женщины с положительным результатом на ВПЧ были направлены на дальнейшее обследование с использованием метода жидкостной цитологии (ЖЦ), для уточнения состояния клеток шейки матки и выявления возможных предраковых изменений.

2. Методы исследования

ПЦР (Полимеразная цепная реакция) Для выявления инфекции ВПЧ использовался метод ПЦР, который позволяет точно определить наличие вирусной ДНК в клетках шейки матки. Этот метод был применен ко всем

женщинам, проходившим скрининг. Положительный результат на ВПЧ был получен у 1 124 женщин, из них 16 тип 87 женщин, 18 тип 5 женщин, мих типы 52 женщие и 45 тип 4 женщин, что составило 5,3% от общего числа обследованных.

Жидкостная цитология (ЖЦ): Все женщины с положительным результатом ПЦР на ВПЧ были направлены на дополнительное обследование методом жидкостной цитологии. ЖЦ позволила точно выявить атипичные клетки, которые могут быть предвестниками предраковых изменений. Среди 1 124 женщин, прошедших жидкостную цитологию, было выявлено 264 случая предраковых изменений и 31 случай рака шейки матки.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 21 107 женщин в возрасте от 30 до 55 лет, проходивших профилактический скрининг рака шейки матки в 12 центральных поликлиниках г. Ташкента в 2024 году. Все пациенты были обследованы с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ), а при наличии положительного результата — направлены на жидкостную цитологию (ЖЦ). Из общего числа обследованных 1 124 женщины (5,3%) получили положительный результат на ВПЧ высокоонкогенных типов, что указывает на сравнительно невысокую, но клинически значимую распространённость инфекции среди женщин указанной возрастной группы в городской популяции.

Распределение по типам вируса среди ВПЧ-положительных:

ВПЧ 16 тип – 87 случаев, 52 тип – 52 случая, 18 тип – 5 случаев и 45 тип – 4 случая

Таким образом, наиболее распространёнными среди ВПЧ-ассоциированных инфекций в данной выборке были тип 16 (7,7%) и тип 52 (4,6%). Это соответствует мировым данным, где ВПЧ 16 считается наиболее онкогенным и ассоциированным с инвазивным раком шейки матки, а ВПЧ 52 также относится к высокоонкогенным типам, особенно в странах Азии и Восточной Европы.

Результаты жидкостной цитологии. Среди 1 124 ВПЧ-позитивных женщин были получены следующие результаты при проведении жидкостной цитологии:

264 случая предраковых изменений (включая ASC-US, LSIL, HSIL, CIN I–III) 31 случай инвазивного рака шейки матки, из них, 23,5% предраковых изменений среди всех ВПЧ-положительных женщин 2,8% — диагностированных случаев рака шейки матки

Таким образом, почти каждая четвёртая ВПЧ-позитивная женщина имела цитологические признаки, указывающие на необходимость клинического наблюдения или вмешательства.

Значимость комбинированного подхода

Применение двухэтапного скрининга (ПЦР + ЖЦ) позволило: выявить ранние стадии предраковых процессов, когда они ещё потенциально обратимы; оптимизировать направление женщин на колпоскопию и биопсию, минимизируя ненужные инвазивные процедуры для тех, у

кого ПЦР и ЖЦ дали отрицательные результаты; эффективно сегментировать группы риска в городской популяции.

Результаты подтверждают высокую чувствительность и специфичность комбинированной стратегии скрининга и подчеркивают её применимость в условиях городской системы здравоохранения Узбекистана.

Заключение. Распространённость ВПЧ высокого онкогенного риска в г.Ташкенте за 2024 год составила 5,3% среди обследованных женщин.

Наиболее часто выявлялись типы ВПЧ 16 и 52, что соответствует глобальным тенденциям и подтверждает их ключевую роль в канцерогенезе.

Жидкостная цитология среди ВПЧ-позитивных женщин выявила предраковые изменения в 23,5% случаев и рак шейки матки в 2,8%.

Комбинированный подход (ПЦР + ЖЦ) продемонстрировал высокую диагностическую значимость и должен быть интегрирован в национальные скрининговые программы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-49. PUBMED | CROSSREF

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9. PUBMED | CROSSREF

- Min KJ, Lee YJ, Suh M, Yoo CW, Lim

- MC, Choi J, et al. The Korean guideline for cervical cancer screening. J Gynecol Oncol 2015;26:232-9. PUBMED | CROSSREF

- Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Booth E, Phibbs GD, Smith JP. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. Cancer 1982;50:377-87. PUBMED | CROSSREF

- Roden RB, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. Nat Rev Cancer 2018;18:240-54. PUBMED | CROSSREF

- Aggarwal P. Cervical cancer: can it be prevented? World J Clin Oncol 2014;5:775-80. PUBMED | CROSSREF

- Babi A, Issa T, Issanov A, Akilzhanova A, Nurgaliyeva K, Abugalieva Z, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection among Kazakhstani women attending gynecological outpatient clinics. Int J Infect Dis 2021;109:8-16. PUBMED | CROSSREF

- Hassani S, Nadji PS, Mohseni A, Rahnamaye Farzami M, Mirab Samiee S, Sadr M, et al. Evaluation frequency of human papillomavirus and its related genotypes in women of the general population living in 11 provinces of Iran. Can J Infect Dis Med Microbiol 2022;2022:8668557. PUBMED | CROSSREF

- Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. J Infect Dis 2010;202:1789-99. PUBMED | CROSSREF

- ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Uzbekistan. Summary report 10 March 2023 [Internet]. Barcelona: ICO/IARC HPV Information Centre; 2023 [cited 2023 Dec 21]. Available from: https://www.iarc.fr/wp-content/themes/iarc2018/assets/sumreports/HPV_Uzbekistan.pdf

hpvcentre.net/statistics/reports/UZB.pdf

11. Karube A, Saito F, Nakamura E, Shitara A, Ono N, Konno M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence among young women following HPV vaccine introduction in a highly vaccinated district, Japan, 2008- 2017. *J Rural Med*

2019;14:48-57. PUBMED | CROSSREF

12. Bogani G, Taverna F, Lombardo C, Signorelli M, Chiappa V, Casarin J, et al. Potential impact of introducing a nonavalent HPV vaccination. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;142:338-42. PUBMED | CROSSREF

SUMMARY

HPV SCREENING AND CERVICAL CYTOLOGY: TASHKENT 2024

Akhmedova Lyubov Mikhailovna,
Akhmedova Shakhnoza Khairullaevna,
Bobozhonova Oisha Shavkatovna,
Kochova Zarina Alisherovna

Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases
dr.love85@mail.ru

Keywords: Cervical cancer (CC), Human papillomavirus (HPV), early cervical cancer screening, cervical cancer prevention, high-risk HPV types (16, 18, 31, 33).

The study included 21,107 women aged 30 to 55 years who were screened in 12 central polyclinics of Tashkent. HPV detection was performed using PCR. Women who tested positive were further examined with liquid-based cytology.

HPV high-risk types were detected in 1,124 women (5.3%). The most common types were HPV 16 (87 cases), HPV 52 (52 cases), HPV 18 (5 cases), and HPV 45 (4 cases). Among HPV-positive women, 264 cases of precancerous lesions and 31 cases of cervical cancer were identified.

The combination of PCR screening and cytology effectively identified precancerous and malignant lesions. These findings support the need for national implementation of similar screening programs in Uzbekistan.

REZUME

OPV SKRININGI VA BACHADON BO'YNI SITOLOGIYASI: TOSHKENT 2024

Axmedova Lyubov Mixaylovna,
Axmedova Shaxnoza Xayrullaevna,
Bobojonova Oisha Shavkatovna,
Kocharova Zarina Alisherovna

Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot institute
dr.love85@mail.ru

Kalit so'zlar: Bachadon bo'yni saratoni (BBS), Odam papilloma virusi (OPV), bachadon bo'yni saratonini erta skrining qilish, bachadon bo'yni saratonining oldini olish, yuqori xavfli OPV turlari (16, 18, 31, 33).

Tadqiqotda Toshkent shahrining 12 ta markaziy poliklinikasida 30 dan 55 yoshgacha bo'lgan 21 107 nafar ayol ishtirok etdi. OPV aniqlash uchun PZR usuli qo'llanildi. Musbat natijaga ega ayollar suyuqlik sitologiyasidan o'tkazildi. OPV yuqori xavfli turlari 1124 ayolda (5,3%) aniqlandi. Eng ko'p uchrayotgan turlar: OPV 16 (87 ta holat), 52 (52), 18 (5), va 45 (4). Musbat natijaga ega ayollardan 264 nafarida oldindan saraton holatlari, 31 nafarida esa bachadon bo'yni saratoni aniqlandi.

PZR va suyuqlik sitologiyasi asosidagi birlgilikda skrining usuli bachadon bo'yni saratoni va uning oldingi bosqichlarini samarali aniqlash imkonini berdi. Bu yondashuv O'zbekiston bo'ylab skrining dasturlarini keng joriy etish zarurligini ko'rsatadi.

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЗВОНОЧНИКА

Бабоев Абдувахоб Сахибназарович

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии имени Ш.Алимова

babaev.vahob@mail.ru

Актуальность. Воспалительные заболевания позвоночника вызываются микроорганизмами, которые распространяются гематогенно, лимфогенно и поражают тело позвонка, межпозвоночный диск и прилегающие паравертебральные мягкие ткани [1,3].

Согласно литературным данным, пиогенный спондилит составляет 2–7% всех случаев инфекций костей и суставов [8].

Внелегочные туберкулезные поражения в 50% случаев локализуются в костях и суставах. Наиболее часто костно-суставной туберкулез поражает позвоночник и составляет от 40 до 82,4% [1,2,3].

Поздняя верификация диагноза приводит к высокому проценту осложнений из-за сдавления спинного мозга абсцессами и костными отломками в результате патологических переломов тел позвонков [1,2,3].

На ранних стадиях воспалительных заболеваний позвоночника дифференциальная диагностика наиболее сложна и зачастую пациентам с воспалительными заболеваниями позвоночника рекомендуют проведение открытой или чрескожной биопсии, что влечет за собой риски оператив-

ного вмешательства и общего наркоза [3,4].

Цель. Оценить возможности современных иммунологических методов диагностики туберкулеза позвоночника

Материалы и методы. Исследование основано на данных 75 (100%) больных туберкулезным спондилитом (ТС), госпитализированных в отделение хирургии костно-суставного туберкулеза в 2023-2024 гг. Возраст пациентов составил от 28 до 83 лет, средний возраст составил 62 года. Мужчин было 46 ($61,3 \pm 0,56\%$), женщин — 29 ($38,7 \pm 0,56\%$).

Общее состояние, данные анамнеза, ортопедический и неврологический статус оценивались при медицинском осмотре. Общеклинические лабораторные и инструментальные исследования проводились всем больным для оценки функционального состояния внутренних органов и сопутствующих заболеваний, а также состояние системы коагуляции и фибринолиза.

Диагноз ТС подтверждался по МРТ и КТ, а также положительным диаскинтом, положительными анализами IGRA (Quantiferon TB Gold (QFT)), гистологическим заключени-

ем операционного материала и биоптатов, положительным результатом бактериологического исследования операционного материала, биоптатов, абсцессов молекулярно-генетическим методом GeneXpert® MTB/Rif (GeneXpert).

Хирургическое лечение назначалось при неэффективности противотуберкулезной терапии, подтвержденной по данным МРТ и/или КТ, и в случаях прогрессирования неврологического дефицита и заключалось в некрэктомии тел пораженных позвонков с последующей фиксацией титановым сетчатым кейджем. Перед открытой операцией проводилась чрескожная биопсия позвоночника под флюороскопическим контролем трепанационной иглой 8-11G, 150 мм. Также пунктировались доступные паравертебральные абсцессы.

Статистический анализ исследования проводился с использованием современных компьютерных систем с операционной системой Windows 10 и программы Microsoft Exzel 2016.

Результаты и обсуждение. ТС в спондилитической фазе диагностирован у 73(97,3±0,19%) больных. Паравертебральные абсцессы выявлены у 56(74,7±5,0%) больных, из них у 39 (52±5,8%) случаев абсцессы распространялись сублигаментозно. Паравертебральная инфильтрация мягких тканей выявлена у 17 (22,7±4,8%) больных. Шейный отдел позвоночника был поражен у 2 (2,7±1,9%) больных, грудной – у 40 (53,3±0,58%), поясничный и крестцовый – у 33 (44±0,57%). Контактное разрушение 2 смежных позвонков имело место у 48 (64,0±5,5%)

пациентов, а более 2 позвонков – у 17 (22,6±0,48%). Субтотальное разрушение позвонков наблюдалось у 27 (36±5,5%) больных. Секвестры выявлены у 10 (13,3±3,9%) пациентов. В 2(2,7±1,9%) случаях ТС установлен в ранней спондилитической фазе, на МРТ и КТ отмечался единичный очаг деструкции в теле позвонка без секвестров.

Положительный QFT получен 64 (85,3±0,41%) больных, у 11 (14,7±0,41%) больным с отрицательным квантифероновым тестом поставлен диаскинвест, который показал положительный результат еще у 3 (4±0,22%) больных, еще у 4 (5,3±0,26%) больных ТС подтвержден гистологически и методом GeneXpert, у остальных 4(5,3±0,26%) больных ТС подтвержден только методом GeneXpert.

В нашем исследовании, гистология биоптатов позвоночника показала туберкулезное воспаление с казеозным некрозом, окруженным гранулематозным воспалением и гигантскими клетками Лангханса в 8(10,7±3,6%) случаях, дистрофию костной ткани в 15 (20±4,6%) случаях, некроз костной ткани в 3(4±0,23%) и нетуберкулезное воспаление в 49 (65,3±5,5%) случаях.

Гистология операционного материала показала туберкулезное воспаление в 30(40±5,7%) случаях и нетуберкулезное воспаление в 45 (60±5,7%) случаях.

Положительный GeneXpert на ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) в биоптатах и промывных жидкостях выявлена в 23(30,7±5,3%) случаях. Рифампицин – резистентные (R-R) МБТ были обнаружены в 1(1,3±1,3%)

случае, а 9($12\pm3,8\%$) образцов содержали следы МБТ без возможности определения чувствительности к рифампицину. В остальных 13 ($17,3\pm0,44\%$) случаях была обнаружена ДНК МБТ, чувствительных к рифампицину (R-S). В образцах операционных материалов, ДНК МБТ была обнаружена в 37($49,3\pm5,8\%$) случаях, R-R МБТ установлена в 1($1,3\pm1,3\%$) случае, а в 1($1,3\pm1,3\%$) обнаружены следы МБТ. В остальных 35($46,6\pm5,8\%$) случаях выявлены R-S МБТ. У 5($6,7\pm0,29\%$) пациентов также были обнаружены R-S МБТ в мокроте.

По данным литературы, в 40-80% случаев ТС диагностируется в осложненной форме, контактной деструкции двух-трех (30-35%) тел позвонков, с абсцессами, субтотальной деструкцией позвонков и патологическими переломами [6,7]. В нашем исследовании контактная деструкция двух смежных позвонков имела место у 48($64,0\pm5,5\%$) пациентов, более двух позвонков — у 17($22,6\pm0,48\%$), абсцессы — у 56($74,7\pm5,0\%$) пациентов. Субтотальная деструкция позвонков имела место у 27($36\pm5,5\%$) пациентов.

По данным литературы, общая чувствительность в 6 исследованиях по IGRA составила 77% (95% ДИ: 66-85%) при туберкулезной инфекции [6]. В нашем исследовании положительный QFT получен 64($85,3\pm0,41\%$) больных, из 11($14,7\pm0,41\%$) больных с отрицательным QFT, у 3(4%) больных получен положительный результат на диаскинест.

Cuong NK et al, 2023 получили положительную культуру у 51,3% больных ТС, у 26,3% больных туберкулезом

лимфатических узлов и 25,3% больных туберкулезным плевритом при пункции [5]. В нашем исследовании положительный результат GeneXpert получен в 23($30,7\pm5,3\%$) биоптатах и 37($49,3\pm5,8\%$) операционных материалов.

Выводы. Иммунологические методы диагностики туберкулеза позвоночника, такие как туберкулиновые кожные и IGRA тесты эффективны в более чем в 85% случаев, однако у больных со спондилитом и отрицательными иммунологическими тестами, а также с прогрессированием процесса на КТ и МРТ требуются открытые хирургические вмешательства как с диагностической, так и с лечебной целью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Зайиров М.Х. Неврологические осложнения деструктивных форм спондилита / Зайиров М.Х., Газиев З.А., Мадримов З.Х.// Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. 2022 - №5.-С.108-111
- [2] Махмудова З.П. Значение и информативность клинико-лабораторных и лучевых методов исследования при диагностике деструктивных форм спондилита/ Махмудова З.П. // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент. 2022 - №8.-С.145-149
- [3] Назиров П.Х. Клинико-иммuno рентгенологические и патоморфологические аспекты дифференциальной диагностики деструктивных процессов в позвоночнике / Назиров П.Х., Махмудова З.П.// Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент. 2024 - №4.-С.47-58

- [4] Alpizar-Aguirre et al., (2024) «Effectiveness of vertebral biopsy in spinal tuberculosis. systematic review,» LATIN Neurosurgery Journal: Vol. 1: Iss. 1, Article 5. Available at: <https://www.latin-neurosurgery.org/home/vol1/iss1/5> doi: 10.1186/1471-2334-11-96. PMID: 21501477; PMCID: PMC3100264.
- [5] Cuong NK et al. Histopathological features in the clinical specimens with tuberculosis diagnosis by BACTEC MGIT 960 culture. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2023 Sep 29;33:100401. doi: 10.1016/j.jctube.2023.100401. PMID: 37927571; PMCID: PMC10622830.
- [6] Lee JE, Kim HJ, Lee SW. The clinical utility of tuberculin skin test and interferon- γ release assay in the diagnosis of active tuberculosis among young adults: a prospective observational study. BMC Infect Dis. 2011 Apr 18;11:96. doi: 10.1186/1471-2334-11-96. PMID: 21501477; PMCID: PMC3100264.
- [7] Singh DK, Kumar N, Nayak BK, Jaiswal B, Tomar S, Mittal MK, Bajaj SK. Approach-based techniques of CT-guided percutaneous vertebral biopsy. Diagn Interv Radiol. 2020 Mar;26(2):143-146. doi: 10.5152/dir.2019.19268. PMID: 32071026; PMCID: PMC7051259.
- [8] Yoshimoto T, Kittaka M, Doan AAP, Urata R, Prideaux M, Rojas RE, Harding CV, Henry Boom W, Bonewald LF, Greenfield EM, Ueki Y. Osteocytes directly regulate osteolysis via MYD88 signaling in bacterial bone infection. Nat Commun. 2022 Nov 4;13(1):6648. doi: 10.1038/s41467-022-34352-z. PMID: 36333322; PMCID: PMC9636212.

SUMMARY

CAPACITY OF MODERN IMMUNOLOGICAL METHODS OF DIAGNOSTICS OF SPINE TUBERCULOSIS

Baboev Abduvakhob Sakhibnazarovich

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology named after Sh. Alimov

babaev.vahob@mail.ru

Keywords: Tuberculous spondylitis, Quantiferon TB Gold, GeneXpert MTB/Rif.

In order to evaluate the capabilities of modern immunological methods for diagnosing of spinal tuberculosis the data of 75 (100%) patients with tuberculous spondylitis hospitalized in the Department of Surgery for Bone and Joint Tuberculosis in 2023-2024 were studied. In 97.3%, TS was diagnosed in a

complicated form. The Quantiferon test was positive in 85.3% of patients with TS. Histology confirmed TS in 10.7% of biopsies and 40% of surgeries. Positive GeneXpert® MTB/Rif was obtained in 30.7% of biopsies and 49.3% of surgeries. Conclusion: A negative QFT result does not exclude TS.

РЕЗЮМЕ

УМУРТҚА ПОГОНАСИННИНГ ТУБЕРКУЛЁЗИ ДИАГНОСТИКАСИДА ЗАМОНАВИЙ ИММУНОЛОГИК УСУЛЛАРИНИ ИМКОНИЯТЛАРИ

Бабоев Абдувахоб Сахибназарович

Ш.Алимов номидаги Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий-амалий тиббиёт маркази

babaev.vahob@mail.ru

Калит сўзлар: умуртқа туберкулези, Quantiferon TB Gold, GeneXpert MTB/Rif.

Умуртқа погонаси туберкулёзи диагностикасида замонавий иммуно-логик усулларнинг имкониятларини баҳолаш мақсадида 2023-2024 йилларда суяк ва бўғимларнинг туберкулёзи жарроҳлик бўлимига ётқизилган 75 нафар (100%) умуртқа туберкулези билан касалланган bemорларнинг маълумотлари ўрганилди. 97,3% ҳолларда умуртқа туберкулези асоратланган шаклда ташхис қўйилган. Quantiferon TB Gold(QFT) умуртқа туберкуле-

зи билан касалланган bemорларнинг 85,3% ижобий бўлган. Гистологик усулда 10,7% биоптатларда ва 40% жарроҳлик материалларда туберкулез тасдиқланди. GeneXpert® MTB/Rif усули кулланганда 30,7% биоптатларда ва 49,3% жарроҳлик материалларда мусбат натижа олинган. Қилинган хулоса: манфий Quantiferon синамаси олинган холатларда умуртқа туберкулезини инқор қилинмайди.

УДК [617.735-053.2:615.849.19-092]-07:612.821

BOLALARDA REFRAKSION AMBLIOPIYANI KOMPLEKS DAVOLASH SAMARADORLIGINI BAHOLASH

¹Jumaniyozova Nilufar Sharipbayevna, ²Karimova Muyassar Xamitovna,
²Abdullayeva Saida Ibragimovna, ¹Kadamova Barnoxon Baxtiyor qizi

¹TTA Urganch filiali

²Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyat markazi

nilufarjumaniyozova@mail.ru

Kalit so'zlar: refraksion amblioziya, elektroensefalografiya, elektroretinografiya, miyaning ko'ruv chaqiruv potensiali.

Mazkur ilmiy tadqiqot 5 yoshdan 10 yoshgacha bo'lган refraksion amblioziyalı bolalarda magnit va fotostimulyatsiya usullarining samaradorligini baholashga bag'ishlangan. Baholash mezonlari sifatida funksional diagnostika usullari — elektroretinografiya (ERG), elektroensefalografiya (EEG) va ko'rish chaqirilgan potensiallari (ZVP) tanlandi. Tadqiqotda "Нейрон-Спектр-5" apparatidan foydalanilib, davolashdan oldin va keyingi ko'rsatkichlar solishtirildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, neyrostimulyatsiya bilan davolash qilingan bemorlarda a- va b-to'lqin amplitudalari oshdi, EEGda alfa ritm kuchi yaxshilandi, ZVPda esa P100 latentligi qisqarib, amplitudasi ortdi. Bu esa ko'rish tizimi faoliyatining tiklanishida neyrostimulyatsiya usullarining samarali ekanini tasdiqlaydi. Olingan natijalar amblioziyani davolashda zamonaviy fizioterapevtik yondashuvlarni joriy etish zarurligini asoslab beradi.

Ambliopiya – "yalqov ko'z" ko'zoynak yoki kontakt linzalar bilan ham ko'rish qobiliyati yetarli bo'lmay-

digan, bolalar oftalmologiyasidagi muammoli holatdir. Butun dunyo tahlillariga ko'ra, amblioziyaning uchrash ko'rsatkichi 2-5% ni tashkil qiladi. Refraksiya anomaliyalarining turli ko'rinishlari mavjud bolalarning 40-50%da amblioziya uchraydi. Hozirgi davrda insonlar hayotida ko'zlarni zo'riqishiغا sabab bo'luvchi omillar ko'paygan. Gadjetlarni kirib kelishi, texnika va texnologiyani rivojlanishi, o'qish va ilmga bo'lган qiziqishni hamda talabni oshishi, aholini zinchlashishi yani yashash joylari, inshootlarni ko'payishi kabi sabablar ayniqlsa bolalarimizning, ko'zlarini rivojlanish holatiga salbiy ta'sirlarini ko'rsatib kelmoqda. Natijada refraksiya buzilishi bilan bog'liq kasalliklarni ko'rsatkichi oshishiga sabab bo'lmoqda. Aynan, refraksion amblioziya boshqa tur amblioziyalar orasida keng tarqalgan. Ushbu kasallikni davolashning samarali usullarini ishlab chiqish bolalar oftalmologiyasining eng muhim vazifalaridan biridir[1-3].

Ambliopiyani ko'plagan davolash usullari mavjud. Keyingi davrda, ko'pla-

gan oftalmoglarning ilmiy tavsiyalari-da yangicha usullarni qo'llashga ko'rsatmalar berilgan. To'r parda sariq tanasiga yorug'lik, geliy-neonli lazer bilan ta'sir berish yoki ko'z olmasi mushak-nerv sistemasiga kichik impulsli tok va magnit bilan ta'sir qilish orqali ambliopiyani davolashda pleoptik davoni yangicha turlariga tavsiya berilmoqda. Bizning bu ishimizda aynan refraksiya buzilishi sababli yuzaga kelgan ambliopiyani davolashda magnit maydon va yorug'lik oqimini birgalikda ta'siri natijasini baxolashni maqsad qilganmiz[4-8].

Ishning maqsadi: Bolalarda gipermetropiya natijasida rivojlangan ambliopiyani davolashda Amo-atos uskunasinining samaradorligini neyrofiziologik baholash.

Tekshirish materiallari va usullari. Ilmiy tadqiqotimizni olib borishimiz uchun refraksiya buzilishi bilan bog'liq ambliopiya tashxisi aniqlangan 5 yoshdan 10 yoshgacha bo'lган 40 nafar bolalarni Urganch shaxridagi "Ziyo baxsh" klinikasida o'rgandik. Davol-

ash samaradorligini guruhlarda baxolash maqsadida gipermetropiya bilan bog'liq yengil, o'rta va yuqori darajali ambliopiya ko'rish o'tkirligi ko'zoynak bilan Visus M= 0,2-0,3 bo'lган bolalarni guruhlarga ajratib o'rgandik. I nazorat guruhiga ananaviy davolash, to'liq korreksiyalovchi ko'zoynak va an'anaviy davo tavsiya qilindi; II asosiy guruhga to'liq korreksiyalovchi ko'zoynak va magnitostimulyatsiya qilish maqsadida AMO-ATOS va amblio uskunasi yordamida 10 kunga har 3 oydan davolash tavsiya qilindi. Neyroprotektor davo sifatida Nukleo S.M.F fotre 2ml kun ora 6 ta mushak orasiga yiliga bir marotaba tavsiya berildi. Davolash samaradorligi 1 yil davomida har chorakda umumiy oftalmologik usullaridan vizometriya, kontaktsiz tonometriya, biomikroskopiya, skiaskopiya, oftalmoskopiya va neyrofiziologik tekshiruv usullaridan elektroensefalografiya, miyaning ko'rur chaqiruv potentsiali va elektroretinografiyaga ko'ra baxolandi.

1-jadval

Guruhlarda bemorlar gipermetropiya darajalariga ko'ra 20 nafardan taqsimlandi

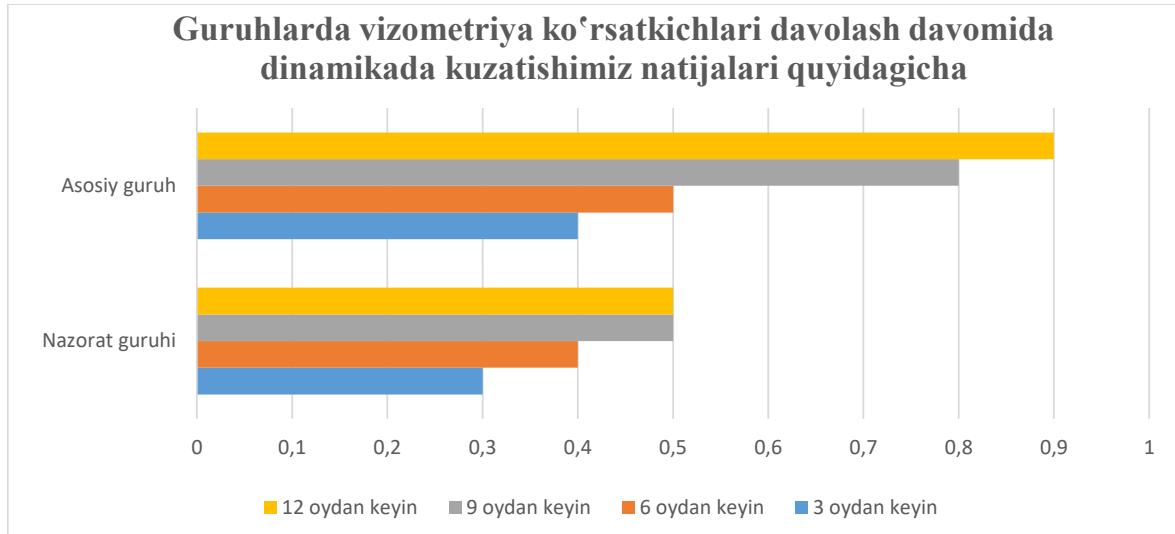
Gipermetropik refraksiya darajalari	I nazorat guruh	II asosiy guruh
Engil darajali bemorlar soni	12	11
O'rta darajali bemorlar soni	7	8
Baland darajali bemorlar soni	1	1

Natijalar.

Guruhlarda vizometriya ko'rsatkichlari 1 yil davomida kuzatishlarimiz natijasida quyidagicha o'zgardi: Davolashdan oldin ikkala guruhda ham ko'rish o'tkirligi $M \geq 0,2 \pm 0,1$ ekanligi aniqlangan. Bemorlarda har 3 oydan vizometriya ko'rsatkichlarini kuzatdik. Birinchi

va ikkinchi chorakda guruhlarda katta farqli natijalar kuzatilmadi. Kuzatishlarimizning keyingi ikkita choragida asosiy guruhda, nazorat guruhiga nisbatan ancha ijobiy natjalarga erishildi. Asosiy guruhda Visus $\geq 0,9$ va nazorat guruhida Visus $\geq 0,5$. Demak, asosiy guruhda yetarli kutilgan natjalarga erishildi.

Guruhlarda vizometriya ko'rsatkichlari davolash davomida dinamikada kuzatishimiz natjalari quyidagicha



Bioelektrik faollikni aniqlash maqsadida guruhlarda bemorlar elektroensefalografiya usuli yordamida, kuzatuvlarimizdan oldin va keyin, ritmlar solishtirildi. Dastlabki tekshiruvlarda ikkala guruhda ham alfa va beta ritmlarda sezilarli farq qayd etilmadi ($p > 0,05$). Biroq davolashdan so'ng asosiy guruh-

hda alfa ritmlar amplitudasi va chastotasing ortishi, shuningdek teta faolliging kamayishi kuzatildi. Nazorat guruhida esa bu kabi ijobiy dinamika kuzatilmadi yoki past darajada ifodalanigan bo'lib, statistik ahamiyatga ega emas edi ($p > 0,05$).

2-jadval

Quyidagi jadvalda davolashdan oldin va keyingi EEG parametrlari ko'rsatilgan

Parametr	Asosiy guruh (oldin)	Asosiy guruh (keyin)	Nazorat guruh (oldin)	Nazorat guruh (keyin)	Statistik natija (p)
Alfa amplitude (mkV)	28	35	27	29	<0,05
Alfa chastota (Hz)	8,1	9,3	8,0	8,1	<0,05
Teta amplitude (mkV)	35	28	34	33	<0,05

Tadqiqot davomida asosiy va nazorat guruhida (ZVP) - miyaning ko'rurv chaqiruv patensiali ko'rsatkichlari baxo-

landi. ZVP P100 komponentining latengligi va amplitudasi asosiy parametrlar sifatida tanlandi.

3-jadval

Quyidagi jadvalda ZVP parametrlari keltirilgan

Ko'rsatkich	Asosiy guruh (oldin)	Asosiy guruh (keyin)	Nazorat guruh (oldin)	Nazorat guruh (keyin)	Statistik natija (p)
P100 latentligi	118,5±4,3	106,8±3,9	119,1±5,1	116,7±4,9	<0,05
P100 amplitudasi	6,2±1,1	8,5±1,3	6,3±1,0	6,6±1,2	<0,05

Elektroretinografiya (ERG) natijalari tahlili, tadqiqotda ishtirok etgan 40 nafar bemorlarda Neyron-Spektr-5 uskunasi yordamida tekshiruv o'tkazildi. ERG ko'rsatkichlari ichida a-to'lqin va b-to'lqin amplitudalari asosiy mezon sifatida baholandi. Har ikkala guruhda davolashdan oldin va keyin ERG nati-

jalari solishtirildi.

a-to'lqin amplitudasi fotoretseptorlar faoliyatini ifodalaydi. Davolashdan so'ng asosiy guruhda bu ko'rsatkich sezilarli darajada oshdi, bu esa retinal receptorlarning faoliyati yaxshilaniganini bildiradi.

4-jadval

ERG bo'yicha a-to'lqin va b-to'lqin amplitudalari

Ko'rsatkich	Asosiy guruh (n=20)	Nazorat guruh (n=20)	P qiymat guruhlar o'rtasida
a-to'lqin	35,4±3,8 mkV→42,1±4,0 mkV	34,9±4,1 mkV→36,0±3,9 mkV	<0,001
b-to'lqin	75,6±6,5 mkV→88,3±7,2 mkV	76,1±7,1 mkV→78,0±6,9 mkV	<0,001

Xulosa.

1. Elektroensefalografiya natijalari asosiy guruhda olib borilgan davodan keyin yengil darajali ambliopiyali bemorlarda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatmoqda. Davolash jarayonidan so'ng asosiy guruhda alfa ritmning oshishi va teta ritmning pasayishi miyaning elektofiziologik holatini tiklanishini va normal ish faoliyatiga qaytishini ifoda

etmoqda. Ushbu natijalar qo'llanilgan davolash metodining samaradorligini tasdiqlab, kelgusida klinik tadqiqotlar uchun istiqbolli natija sifatida ko'rinishi mumkin.

2. Ko'rish chaqiruv potensiali natijalari asosiy guruhda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi. Davolashdan so'ng P100 latensiyasining qisqarishi va amplitudanining oshishi ko'ruv yo'llarida

impulslarning uzatilish tezligi va markaziy neyron faoliyatining faollashganini ko'rsatadi. Bu esa qo'llanilgan magnit stimulyatsiya usulining samaradorligini elektrofiziologik jihatdan tasdiqlaydi.

3. Elektroretinografiya tekshiruv natijalari asosiy guruhda retinal hujayralar, ayniqsa fotoretseptor va bipolar hujayralar faoliyatining ancha yaxshilaniganini ko'rsatdi. b-to'lqin amplitudasining oshishi retinal ichki qatlamlarning faollashganligini bildiradi. Nazorat guruhida esa bunday sezilarli o'zgarishlar qayd etilmadi. Bu natijalar magnit va fotostimulyatsiya usullarining ko'rur tizimi fiziologiyasiga ijobiy ta'sirini tasdiqlaydi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Хуснитдинов И.И., Фархутдинова А.А (2010) Рефракционная амблиопия. УФА. С25-30

2. Пономарев В.П., Соловьев А.А. (2018). Физиотерапия в офтальмологии: современные методы и аппараты.

Москва: Медицина.С45-46

3. Ковалевский Е.И., Сидорова Т.В. (2019). Применение аппарата АМО-АТОС в лечении амблиопии у детей. Журнал клинической офтальмологии, 23(4), 45–49.

4. Гусев Е.И., Дамулин И.В. (2020). Нейрофизиологические методы исследования в клинической практике. Санкт-Петербург: С112-130

5. Kirkham T.H. (2017). Visual Evoked Potentials in the Diagnosis of Amblyopia. British Journal of Ophthalmology, 101(5), 567–572.

6. Шевченко Л.А., Иванова Н.Н. (2022). Эффективность использования нейростимуляции в комплексной терапии амблиопии у детей. Вестник офтальмологии, 138(1), 32–37.

7. Zhou Y., Huang C.B., Hess R.F. (2019). Interocular Suppression in Amblyopia for Global Orientation Processing. Journal of Vision, 19(3), 1–10.

8. Нейрон-Спектр-5: Руководство пользователя (2021). Нейрософт, Иваново. С 75-90.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКЦИОННОЙ АМБЛИОПИИ У ДЕТЕЙ

¹Жуманиязова Нилуфар Шарипбаевна,

²KarimovaМуяссар Хамитовна, ²Абдуллаева Саида Ибрагимовна,

¹Кадамова Барнохон Бахтиёр кызы

¹ТМА Ургенчский филиал

²Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр микрохирургии глаза

nilufarjumaniyozova@mail.ru

Ключевые слова: рефракционная амблиопия, электроэнцефалография, электроретинография, зрительные вызванные потенциалы головного мозга.

Данное научное исследование посвящено оценке эффективности магнитной и фотостимуляции у детей с рефракционной амблиопией в возрасте от 5 до 10 лет. В качестве критериев оценки использовались методы функциональной диагностики — электроретинография (ЭРГ), электроэнцефалография (ЭЭГ) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП). С применением аппарата «Нейрон-Спектр-5» были сопоставлены показатели до и после лечения.

Результаты показали, что у пациентов, прошедших нейростимуляцию, наблюдалось увеличение амплитуд а- и б-волн, улучшение альфа-ритма на ЭЭГ, а также сокращение латентности и увеличение амплитуды P100 на ЗВП. Это подтверждает эффективность нейростимуляции в восстановлении функций зрительной системы. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения современных физиотерапевтических подходов в лечение амблиопии.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF REFRACTIVE AMBLYOPIA IN CHILDREN

¹Jumaniyozova Nilufar Sharipbayevna, ²Karimova Muyassar Khamitovna,
²Abdullaeva Saida Ibragimovna, ¹Kadamova Barnokhon Bakhtiyor kizi

¹TMA Urgench branch

²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Eye Microsurgery.

nilufarjumaniyozova@mail.ru

Keywords: refractive amblyopia, electroencephalography, electroretinography, visual evoked potentials of the brain.

This scientific study is dedicated to evaluating the effectiveness of magnetic and photostimulation methods in children aged 5 to 10 years with refractive amblyopia. Functional diagnostic methods such as electroretinography (ERG), electroencephalography (EEG), and visual evoked potentials (VEP) were used as assessment criteria. Using the “Neuron-Spectrum-5” device, indicators before and after treatment were compared.

The results showed that in patients who received neurostimulation, the amplitudes of the a- and b-waves increased, the alpha rhythm in EEG improved, and in VEP, P100 latency decreased while its amplitude increased. These findings confirm the effectiveness of neurostimulation in restoring visual system functions. The obtained data justify the implementation of modern physiotherapeutic approaches in amblyopia treatment.

**АНТИОКСИДАНТНАЯ И АМИЛОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ЭКСТРАКТОВ *AJUGA TURCESTANICA* И *RHODIOLA HETERODONTA* В
УСЛОВИЯХ *IN VITRO* И *IN VIVO***

**Зарипова Мехрангиз Равшановна, Гайибова Сабина Наримановна,
Гайибов Улутбек Гаппаржанович, Арипов Тахир Фатихович**

Института биоорганической химии АН РУз

mexrangiz1004@gmail.com

Ключевые слова: Метаболический синдром, фитохимический анализ, антирадикальная и антиоксидантная активность, активность ферментов.

Введение. Современная медицина акцентирует внимание на важности баланса между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой для предотвращения метаболических расстройств, таких как диабет 2 типа и метаболический синдром. [1,2]. Одной из причин нарушений обмена углеводов являются дисфункции пищеварительных ферментов, таких как альфа-амилаза и альфа-глюкозидаза, которые играют ключевую роль в контроле уровня глюкозы в крови [3].

Альфа-амилаза отвечает за расщепление крахмала и гликогена до более простых сахаров, в то время как альфа-глюкозидаза катализирует гидролиз дисахаридов до моносахаридов, способствуя их усвоению [4]. Нарушения в активности этих ферментов могут привести к повышению уровня глюкозы в крови и способствовать развитию диабетических состояний [5].

Антиоксидантные свойства растительных экстрактов становятся предметом активных исследований из-за их потенциала в борьбе с окислитель-

ным стрессом, который является важным фактором в патогенезе метаболических заболеваний [6]. Растения, содержащие богатый набор фенольных соединений и флавоноидов, обладают способностью нейтрализовать свободные радикалы и уменьшать окислительное повреждение клеток [7].

Недавние исследования показывают, что антиоксиданты могут оказывать влияние на ферментативную активность, включая активность альфа-амилазы и альфа-глюкозидазы. Например, антиоксидантные вещества могут модулировать активность этих ферментов и, таким образом, оказывать косвенное влияние на уровень глюкозы в крови [8]. Однако механизмы, через которые антиоксиданты влияют на активность этих ферментов, остаются недостаточно изученными, и текущие данные об этом взаимодействии часто противоречивы.

В связи с этим, изучение связи между антиоксидантной активностью экстрактов растений и их влиянием

на активность альфа-амилазы и альфа-глюкозидазы представляет собой важную и актуальную задачу. Такое исследование может способствовать лучшему пониманию потенциальных механизмов действия растительных экстрактов в контексте управления углеводным обменом и разработки новых стратегий для профилактики и лечения метаболических расстройств [9].

Материалы и методы.

Эксперименты на животных. Экспериментальные животные, всего 72 здоровых взрослых беспородных крыс-самцов (200 ± 20 г) были получены из фармакологической лаборатории (Институт биоорганической химии АН, Ташкент, Узбекистан). Экспериментальные исследования на животных проводились соблюдением этических норм, указанных в протоколе Комитета по этике животных Института. Все эксперименты с животными соответствовали Европейской директиве 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях (Европейский Союз, 2010). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом при Институте биоорганической химии АН Узбекистана (номер протокола: 133/1а/h, от 4 августа 2014 года). Экспериментальный дизайн был аналогичен плану исследований, описанных Litchfield JT et.al. [16] с некоторыми изменениями.

Сырой этаноловый экстракты *Ajuga turkestanica* и *Rhodiola heterodonta* разводили дистиллированной водой, а затем проверяли на наличие флавоноидов, сапонинов [10], терпеноиды (стериоиды) [11], полифенолы [12], танины [13]. Качественные результаты

выражаются как положительные при наличии и отрицательные при отсутствии фитохимических веществ.

Измеряли количественное содержание следующих вторичных метаболитов: общие флавоноиды [14]; общие танинов [15]; общие сапонины [16]; общие терпеноиды [14]; общие полифенолы [17]; общее количество редуцирующих сахаров (TRS) оценивали с помощью набора на основе метода глюкозооксидазы/наличия пероксидазы (GOD/POD).

Антирадикальную и антиоксидантную активность определяли методами ДФПГ, FRAP и фосфомолибденовым методом. В методе ДФПГ образец инкубировали с раствором ДФПГ, затем измеряли оптическую плотность при $\lambda=517$ нм [18]. Процент активности рассчитывался по формуле. Метод FRAP основан на восстановлении Fe(III)-2,4,6-трипиридил-с-триазина антиоксидантами, с последующим измерением способности к подавлению окисления [19]. Метод фосфомолибдена включает восстановление Mo(VI) до Mo(V) при кислой реакции, с образованием зеленого комплекса, который измеряли при 695 нм, рассчитывая по калибраторной кривой [20].

Изучение ингибирующих свойств α -амилазы. Изучение ингибирующих свойств α -амилазы: Поджелудочную железу и тонкую кишку очищали от жира, взвешивали и гомогенизовали при 400 об/мин в течение 2-3 минут. Гомогенат центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Ингибирующую активность α -амилазы определяли по методу А. М. Уголова [21], а количество белка в ткани

— по методу Лоури в модификации Hartree [22].

Исследование ингибиования альфа-глюказидазы. Для исследования использовали гомогенат ткани тонкой кишки. Ткань гомогенизировали с фосфатным буфером (PBS) при 5000 g. Спектрофотометрически определяли ингибиование, смешивая гомогената с экстрактом и инкубируя при 37°C в течение 15 минут, добавляя мальтозу на 30 минут. Процесс останавливался нагревом, а ингибиование определяли с использованием набора Cypress Diagnostic, рассчитывая процент по сравнению с контролем [23].

Оценка поглощения глюкозы дрожжевыми клетками *in vitro*: Для эксперимента готовили 10%-ную суспензию коммерческих пекарских дрожжей в дистиллированной воде после многократного центрифугирования. В 1 мл раствора глюкозы добавляли различные концентрации экстракта, инкубировали 10 минут. Затем добавляли 100 мкл дрожжевой суспензии и инкубировали при 37°C. После центрифугирования определяли содержание глюкозы в супернатанте [24]. Процент увеличения поглощения глюкозы рассчитывали по

сравнению с контролем, где не было тестируемого образца.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы OriginPro 8.1 (Microsoft, США). Эксперименты проводились путем вычисления среднего арифметического 4–7 различных опытов. Разницу между значениями, полученными в контроле, опыте и опыте + объект исследования, рассчитывали по t-критерию. Бунда R <0,05; Значения R<0,01 и R<0,001 представляют собой статистическую достоверность.

Результаты и их обсуждение.

Фитохимический скрининг. В ходе нашего предварительного фитохимического анализа было обнаружено, что в обоих растительных экстрактах присутствуют вторичные метаболиты, такие как полифенолы, флавоноиды, сапонины и терпеноиды. Также в обоих экстрактах не были обнаружены алкалоиды и белки. Кроме того, было обнаружено, что у экстракта *Rhodiola heterodonta* помимо вышеуказанных вторичных метаболитов содержатся танины.

Таб. 1.

Количественный состав лекарственных экстрактов

№		Экстракты	
		Аюга	Родиола
1	Фенолы	0,1977±0,0153	0,477±0,002
2	Терпеноиды	0,194±0,002	0,179±0,001
3	Сапонины	1,122±0,0107	0,163±0,001
4	Флавоноиды	0,07±0,01	0,551±0,04
5	Танины	0,0495±0,001	0,068±0,001

Количественный анализ. В ходе проведенного исследования (таблица 1) было определено содержание ключевых вторичных метаболитов в экстрактах двух лекарственных растений: *Ajuga turkestanica* и *Rhodiola heterodonta*. В частности, анализировались полифенолы, терпеноиды, сапонины, флавоноиды и танины.

Из вышеизложенных данных следует, что содержание вторичных метаболитов в растениях различается. *Rhodiola heterodonta* содержит больше полифенолов, флавоноидов и тани-

нов, что может указывать на её антиоксидантные и противовоспалительные свойства. *Ajuga turkestanica* отличается высоким содержанием сапонинов, что объясняет её уникальные терапевтические свойства. Эти результаты указывают на различия в химических профилях растений и их потенциальной биологической активности. Во 2-таблице приведены данные об антиоксидантной активности экстрактов с использованием ДФПГ, FRAP и фосфомolibденового метода.

Таб. 2.

Антирадикальная и антиоксидантная активность экстрактов

Экстракт	ДФПГ при 20 мкл вещества		FRAP (мг/мл эквивалента аскорбиновой кислоты)	Фосфомолибденовый метод (ФМ) (мг/экв аскор.кис. в пересчете по 1 мг сухого веса)
	IC ₅₀ мкл	K 10 ⁻³ , мин ⁻¹		
<i>Ajuga turkestanica</i>	0,0665	0,05	0,85±0,05	180,2±0,02
<i>Rhodiola heterodonta</i>	0,01	0,162	1,4±0,04	124,4±0,05

Во всех случаях статистическая значимость обозначается как *p≤0,05, **p<0,01, ***p<0,001, при опыте n=5-6.

Антирадикальная активность: Экстракт *Rhodiola heterodonta* продемонстрировал более выраженную активность против свободных радикалов, что подтверждается более низким значением IC₅₀ и высокой константой активности по сравнению с экстрактом *Ajuga turkestanica*. Это указывает на его большую эффективность в подавлении свободных радикалов.

Антиоксидантная активность: По данным метода FRAP, *Rhodiola heterodonta* показывает более значительную антиоксидантную активность (1,4±0,041 мг/мл), чем *Ajuga turkestanica*

(0,85±0,052 мг/мл). Это подчеркивает её лучшее воздействие на нейтрализацию свободных радикалов.

Содержание антиоксидантных веществ: В фосфомолибденовом методе определялось содержание антиоксидантных соединений в эквиваленте аскорбиновой кислоты на грамм сухого вещества. *Ajuga turkestanica* продемонстрировала уровень 180,2±0,02 мг/г, в то время как *Rhodiola heterodonta* показала 124,4±0,05 мг/г. Более высокое значение для *Ajuga turkestanica* указывает на более высокую концентрацию антиоксидантных веществ в этом растении.

Таб. 3.

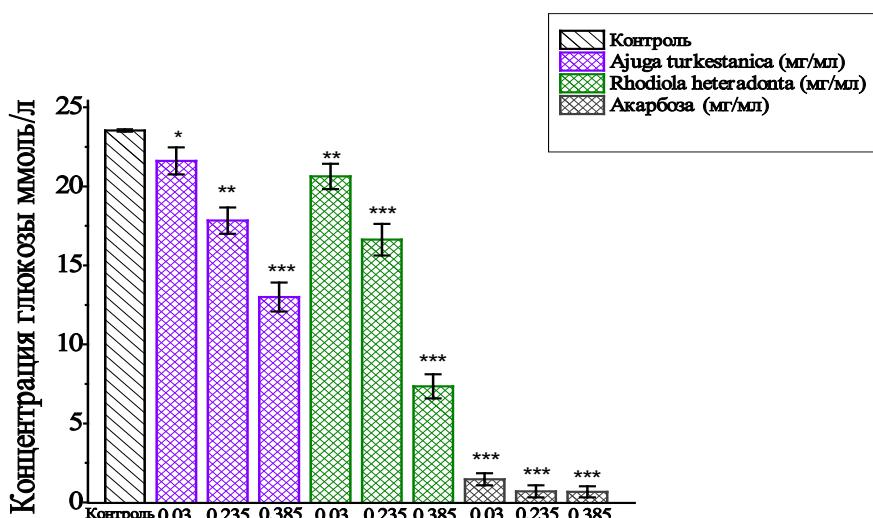
Активность α -амилазы в гомогенатах поджелудочной железы и кишечника *in vivo*

Образцы	Количество крахмала поджелудочной железы (мг/мин/мл)	Амилолитическая активность %	Количество крахмала кишечника (мг/мин/мл)	Амилолитическая активность %
Контроль	1966,9 ± 19,1		17,74 ± 1,66	
МС	983,6 ± 6,4		14,8 ± 1,6	
МС + Родиола	1800,1 ± 245,2	83	17,7 ± 1,7	98,6
МС + Аюга	1702,3 ± 345	73,08	15,1 ± 1,2	85

В проведенном исследовании (Таблица 3) изучалась способность экстрактов *Rhodiola heterodonta* и *Ajuga turkestanica* ингибировать активность α -амилазы, фермента, который играет ключевую роль в расщеплении крахмала на более простые сахара.

Активность α -амилазы в контрольной группе была значительной: в поджелудочной железе $1966,9 \pm 19,1$ мг/мин/мл крахмала, а в тонкой кишке – $17,74 \pm 1,66$ мг/мин/мл крахмала. В группе с диабетом наблюдалось снижение активности до $983,6 \pm 6,4$ мг/мин/мл в поджелудочной железе и $14,8 \pm 1,65$ мг/мин/мл в тонкой кишке, что указывает на изменение метаболических процессов. Экстракты *Rhodiola heterodonta* и *Ajuga turkestanica* показали ингибирующую активность, при этом *Rhodiola heterodonta* сохраняла 83% активности α -амилазы в поджелудочной железе и 98,6% в тонкой кишке, в то время как экстракт *Ajuga turkestanica* проявил ингибирование на уровне 73,08% и 85% соответственно. Это подтверждает более выраженную ингибирующую активность *Rhodiola heterodonta*, что может быть полезно в терапии диабета.

Рис. 1. Исследование ингибирования альфа-глюкозидазы *in vitro*



Во всех случаях статистическая значимость обозначается как * $p\leq 0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, при опыте $n=3-4$.

В эксперименте (рис. 1) исследована активность альфа-глюкозидазы в зависимости от концентрации глюкозы. Экстракт *Rhodiola heterodonta* показал более эффективное снижение уровня глюкозы по сравнению с *Ajuga turkestanica*. Это подтверждает его потенциал в регулировании активности альфа-глюкозидазы и уровня глюкозы, что важно для лечения метаболических нарушений.

Выводы. Исследование показало, что экстракты *Ajuga turkestanica* и *Rhodiola heterodonta* содержат важные вторичные метаболиты, включая полифенолы, флавоноиды, сапонины и терпеноиды, с дополнительными танинами в экстракте *Rhodiola heterodonta*. *Rhodiola heterodonta* имеет более высокое содержание антиоксидантов и лучшую антиоксидантную активность, а также более выраженное ингибирование α -амилазы в поджелудочной железе и тонкой кишке. При изучении активности альфа-глюкозидазы *Rhodiola heterodonta* эффективнее снижает уровень глюкозы, что подтверждает её потенциал в лечении метаболических расстройств. *Ajuga turkestanica* выделяется высоким содержанием сапонинов, что подтверждает её терапевтическую ценность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mora, C.V., Khan, M.S., Fernandez, P. (2019) Antioxidant mechanisms in diabetes: A review. *Antioxidants*, 8(5), 159
- Nathan, D.M., Buse, J.B., Davidson, M. B. (2005) Medical management of diabetes and its complications: A consensus statement. *Diabetes Care*, 28(1), 147-155
- Nishida, H., Yamada, S., Ikeda, M. (2021) Effects of alpha-glucosidase inhibitors on blood glucose control. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 172, 108638
- Dahiya, P., Saini, R., Saini, V. (2018) Alpha-amylase inhibitors from medicinal plants: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 12(10), 176-183
- Singh, R., Sharma, A., Kaur, M. (2022) Enzyme inhibitors as therapeutic agents in diabetes mellitus: A review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 245-261
- Cao, G., Alessio, H. M., Cutler, R. G. (2015) Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 14(3), 303-311
- Kumar, A., Kaur, A., Sood, P. (2018) Antioxidant potential of medicinal plants. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*, 27(3), 377-386
- Sung, J. M., Zhang, X. Y. (2019) The role of antioxidants in the regulation of alpha-amylase and alpha-glucosidase activities. *Journal of Food Science*, 84(5), 1275-1285
- Liu, Y., Li, X., Xu, H. (2020) Plant-derived antioxidants as potential therapeutic agents for metabolic disorders. *Molecules*, 25(18), 4232
- Parekh J., Chanda S.V. (2007) In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Turk J Biol.* 31: 53–58
- Salkowski. Edeoga H.O., Okwu D.E., Mbaebie B.O. (2005) Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *Afr J Biotechnol.* 4: 685–688
- Apostica AG, Ichim T, Radu VM, Bulgariu L. (2018) Simple and

- rapid spectrophotometric method for phenol determination in aqueous media. *Bulletin of the Polytechnic Institute of Jassy, Construction. Architecture Section.* 64(3):9–18
13. Yadav R, Khare R.K., Singhal A. (2017). Qualitative Phytochemical Screening of Some Selected Medicinal Plants of Shivpuri District. *International Journal of Life-Sciences Scientific Research.* 3(1). DOI:10.21276/ijlssr.2016.3.1.16
14. Zhishen J., Mengcheng T., Jianming W. (1999) The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals // *Food Chem.* 64:555–559.
15. Van-Burden T, Robinson W. (1981) Formation of complexes between protein and Tannin acid. *J. Agric. Food. Chem.* 1:77
16. Makkar HP, Siddhuraju P, Becker K. (2007) Methods in molecular biology: plant secondary metabolites, *Totowa: Human Press.* 93-100.
17. Hagerman A, Muller I, Makkar H. (2000) Quantification of tannins in tree foliage. *A laboratory manual, Vienna: FAO/IAEA.*p. 4-7
18. Morabbi Najafabad A, Jamei R. (2014) Free radical scavenging capacity and antioxidant activity of methanolic and ethanolic extracts of plum (*Prunus domestica L.*) in both fresh and dried samples. *Avicenna J Phytomed.* 4(5): 343-353.
19. Szydłowska-Czerniak A. (2008) Determination of antioxidant capacities of vegetable oils by ferric-ion spectrophotometric methods. *Talanta.* 76(4): 899– 905.
20. Rahini D., Anuradha R. (2014) In-vitro antioxidant activity of Artabotrys hexapetalus. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 5: 396-405.
21. Уголев А.М. (1969) Определение амилолитической активности. Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л.: Наука. 187-192 // Ugolev A.M. (1969) Opredelenie amiloliticheskoy aktivnosti. Issledovanie pishhevaritel'nogo apparata u cheloveka - L.: Nauka. 187-192.
22. Hartree E.F. (1972) Determination of protein: A modification of the lowry method that gives a linear photometric response. *Analytical Biochemistry.* 48(2): 422-427, ISSN 0003-2697
23. Zaripova M.R., Gayibova S.N., Makhmudov R.R., Mamadrahimov A.A., Vypova N.L., Gayibov U.G., Miralimova S.M., Aripov T.F. (2024) Characterization of Rhodiola heterodonta (Crassulaceae): Phytocomposition, Antioxidant and Antihyperglycemic Activities. *Prev Nutr Food Sci.* 29(2):135-145. doi:10.3746/pnf.2024.29.2.135
24. Pitchaipillai R, Ponniah T. (2016) In Vitro Antidiabetic Activity of Ethanolic Leaf Extract of Bruguiera Cylindrica L. – Glucose Uptake by Yeast Cells Method. *International Biological and Biomedical Journal.* 2(4):171–175.

REZYUME

**AJUGA TURCESTANICA VA
RHODIOLA HETERODONTA
EKSTRAKTALARINING IN VITRO
VA IN VIVO SHAROITIDA
ANTIOKSIDANT VA AMIOLITIK
FAOLLIGI**

**Zaripova Mexrangiz Ravshanovna,
Gayibova Sabina Narimanovna,
Gayibov Ulug'bek Gapparjanovich,
Aripov Taxir Fatixovich**

O'zR FA Bioorganik kimyo instituti
mexrangiz1004@gmail.com

Kalit so'zlar: Metabolik sindrom, fitokimyoviy tahlil, anti-radikal va antioksidant faolligi, fermentlar faolligi.

Metabolik sindrom metabolik buzilishlarning kombinatsiyasini tashkil etadi, jumladan, abdominal semirish, glukoza nomuvofiqligi, gipertensiya va dislipidemiya, yurak-qon tomir kasalliklari, alkogolsiz jigar yog'lanishi, ayrim saraton turlari va boshqalar. Ushbu tadqiqotning maqsadi - O'zbekistonda o'sayotgan Rodiola va Ayuga ekstraktalarining miqdoriy va sifat jihatidan fitokimyoviy tahlilini, anti-radikallar va antioksidant faolligini o'rganish.

SUMMARY

**ANTIOXIDANT AND
AMYLOLYTIC ACTIVITY OF AJUGA
TURCESTANICA AND RHODIOLA
HETERODONTA EXTRACTS
UNDER IN VITRO AND IN VIVO
CONDITIONS**

**Zaripova Mexrangiz Ravshanovna,
Gayibova Sabina Narimanovna,
Gayibov Ulug'bek Gapparjanovich,
Aripov Taxir Fatixovich**

*Institute of Bioorganic Chemistry named
after Academician A.S.Sodikov*
mexrangiz1004@gmail.com

Keywords: Metabolic syndrome, phytochemical analysis, radical-scavenging and antioxidant activity, enzyme activity.

Metabolic syndrome is a combination of metabolic disorders, including abdominal obesity, glucose intolerance, hypertension, dyslipidemia, cardiovascular pathology, non-alcoholic fatty liver disease, certain types of cancer, etc. The aim of this study is to conduct a quantitative and qualitative phytochemical analysis of the extracts of Rhodiola and Ajuga, growing in Uzbekistan, as well as to investigate their anti-radical and antioxidant activities.

EKSPERIMENTAL YOG'LI GEPATOZDA LIPOPEROKSIDLANISH JARAYONIGA SUPRAMOLEKULYAR KOMPLEKS BIRIKMALAR TA'SIRI

¹Inoyatova Feruza Xidoyatovna,

²Matchanov Olimjon Davlatboyevich, ¹Abdullayeva Mashhura Ikromjonovna

¹Toshkent tibbiyot akademiyasi

²O'zR Bioorganik kimyo instituti,

mashhura.ikromjonovna@mail.ru

Kalit so'zlar: yog'li gepatoz, MDA, diyenlar, katalaza, SOD, yuqori yog'li parhez, silimarin, supramolekulyar kompleks birikma.

Yuqori yog'li parhez yordamida noalkogol yog'li gepatoz modellashtirildi. Noalkogol jigar yog'li gepatozi (NAJYG) modelini yaratish uchun YYP guruhiga 20 hafta davomida suv o'rniغا 10% fruktoza va 10% glyukoza siropidan iborat aralashma berildi. Tadqiqot hayvonlari to'rtta guruhga ajratildi: birinchisi standart, ikkinchisi esa yuqori yog'li parhez (YYP) bilan ovqatlantirilgan, uchinchi va to'rtinchi guruhlar NAJYG modellashtirilgan hamda silimarin va yangi supramolekulyar kompleks birikma bilan davolangan guruhlar. Jigar gomogenatida malondialdegidi (MDA), diyenlar miqdori, katalaza va superoksidismutaza (SOD) faolligi aniqlandi. Jigar gomogenatida MDA va diyenlar miqdorining ortishi hisobiga lipoperoksidlanish jarayonlari jadallahishi, shuningdek katalaza va SOD faolligi kamayishi aniqlandi. Silimarin va supramolekulyar kompleks birikma ta'sirida ushbu ko'rsatkichlarni sog'lom guruh ko'rsatkichlariga nisbatan yaqinlashishi aniqlandi. Olingan natijalar yog'li gepatozda hepatotsitlarda lipoperoksi-

dlanish jadallahishini silimarin va glitsirrizin kislota tutgan yangi kompleks birkma yordamida samarali korreksiyalash mumkinligini ko'rsatadi.

Kirish. Bugungi kunda NAJYG jigar kasalliklari orasida eng keng tarqalgan shakl hisoblanadi; u umumiy jigar kasalliklarining taxminan 70 foizini tashkil qiladi [1]. NAJYG rivojlanishining asosiy sababi yog' almashinuvি jarayonlaridagi gomeostazning buzilishi bilan bog'liq. Steatozdan steatogepatitga o'tish mexanizmlari to'liq aniqlanmagan bo'lsada, mavjud dalillar oksidlovchi stress ushbu jarayonning yetakchi omili ekanligini ko'rsatmoqda. Kasallik patogenezida turli sitokinlar, adipokinlar va erkin kislorod radikallari ishtirok etadi. Hepatotsitlarda erkin yog' kislotalarining to'planishi mitochondrial oksidlanishning susayishiga, ATF yetishmovchiligiga olib keladi, bu esa mikrosomal oksidlanishning kuchayishiga, faol kislorod shakllarining ortishiga va lipidlarning peroksidli oksidlanishiga (LPO) sabab bo'ladi. Bu esa yallig'lanish jarayonlari, hepatotsitlar nekrozi, jigar fibro-

zi va oxir-oqibatda sirroz rivojlanishiga olib keladi. Shu bilan birga, antioksidant himoya tizimi fermentlarining faolligi kamayadi, chunki oksidlovchi stress bu tizimning ishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi [2].

Shu sababdan NAJYG ni davolashda antioksidant faollikga ega bo'lgan preparatlar bilan davolsh maqsadga muvofiq.

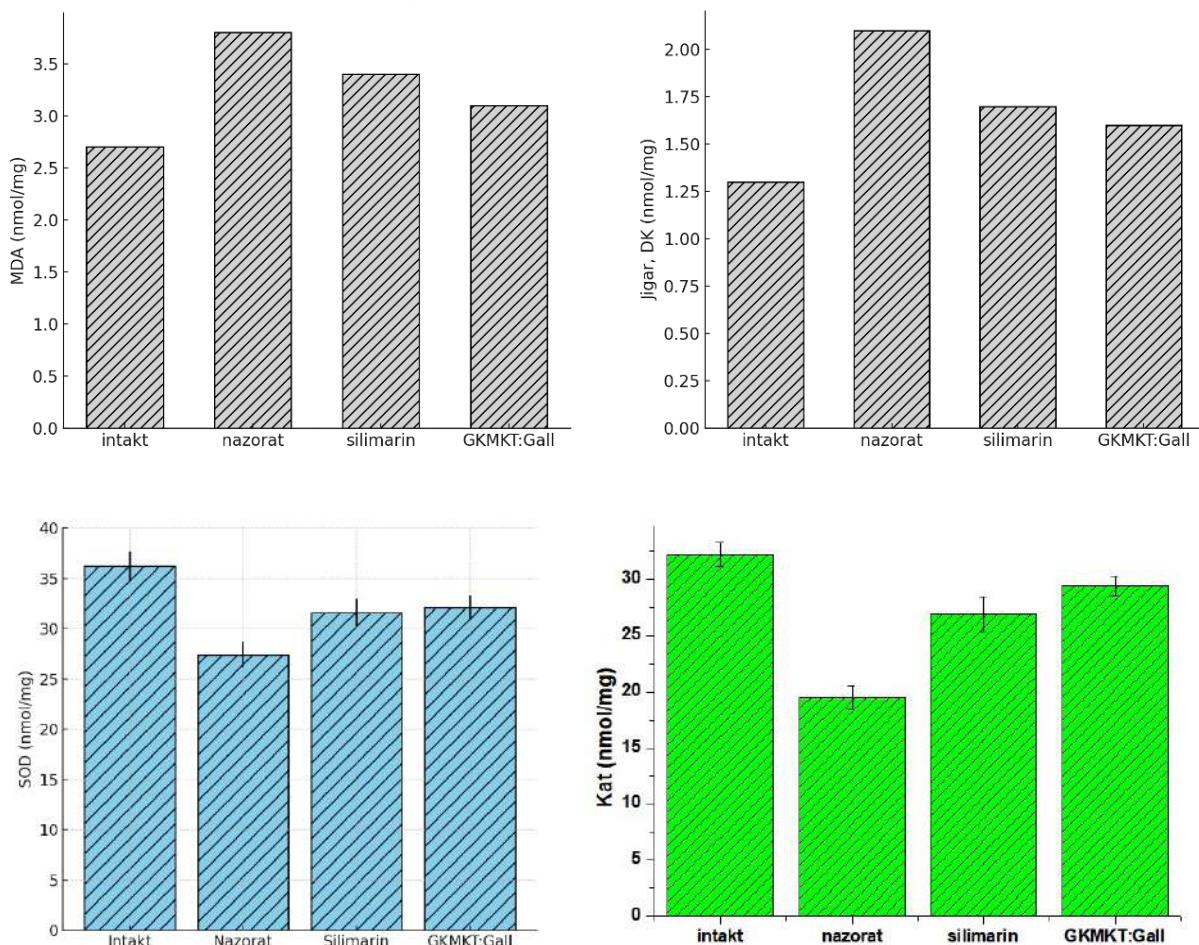
Materiallar va tadqiqot usullari. Tadqiqotda maqsadga erishish uchun kalamushlarga 20 hafta davomida yuqori yog'li parhez va suv o'rniغا glyukoza-fruktoza aralashmasi berildi va yog'li gepatoz modellashtirildi. Davolash uchun GKMKT:Gall kompleksi va qiyoslash maqsadida silimarin berildi. Tadqiqotning tegishli kunlarida sovuqda jigar ajratib olindi va tris-HCl buferi, pH 7,4 eritmasida yuvildi, suyuq azotda muzlatib qo'yildi. Jigar va bosh miyaning turli sohalari gomogenatida esa superoksiddismutaza (SOD) [3] va katalaza [4] faolligi va MDA [5] hamda [6] diyenlar miqdori aniqlandi.

Natijalar va muhokama. Tadqiqotimizda, yangi kompleks birikmlarining antioksidant faolligini aniqlash maqsadida tadqiqot hayvonlarining jigar gomogenatida MDA va diyenlar miqdorini; SOD va katalaza faolligini aniqladik. MDA miqdorining pasayishi antioksidant faollikning eng ishonchli ko'rsatkichlaridan biri hisoblanadi. Maz-

kur tadqiqotda supramolekular kompleks birikma jigarda MDA miqdorini kamaytirgani, ularning oksidlanish stressni samarali darajada bartaraf eta olishini ko'rsatadi (1-rasm).

GKMKT: Gall guruhi MDA darajasi ni 20,29% va 20,23% statistik ahamiyatli farqlar bilan kamaytirdi ($R^2 < 0,001$). Bu esa GK va gall kislotasi o'rtasidagi supramolekular tuzilishning barqarorligi va xususiyatlarini yaxshilaganidan dalomlat beradi. Bu moddalarning supramolekular shaklda qo'llanilishi ularning hujayra ichiga kirishini osonlashtiradi va biologik faolligini kuchaytiradi [7]. Bu moddalar ROS (reakтив kislород турлари) ni neytralizatsiya qiluvchi antioksidant fermentlar (katalaza, superoksiddismutaza, glutation-peroksidaza) faolligini oshiradi va lipid peroksidatsiyasi jarayonini susaytiradi [8].

Klassik hepatoprotektor silimarin bilan davolash natijasida, MDA miqdori nazoratga nisbatan 9.41% ga kamaydi, lekin GKMKT koiplexsiga nisbatan pastroq natija ko'rsatdi. Ushbu ko'rsatkich intakt guruhidan ham statistik ahamiyatli farqni saqlab qoldi ($R^2 < 0,001$), lekin nazoratga nisbatan statistik ahamiyatli farqlar bilan kamaydi ($R^2 < 0,05$). Bu esa yangi supramolekular kompleks birikmlarining samaradorligi silimarin bilan taqqoslaganda ham yuqori ekanligini ko'rsatadi.



1-rasm. Jigar to'qimasida oksidant va antioksidant tizim faolligiga yangi supramolekular kompleks birikmaning ta'siri.

Diyen kon'yugatlar – ko'p to'yinmagan yog' kislotalari oksidlanganda hosil bo'ladigan birlamchi mahsulotlar. Ular hujayra membranalaridagi fosfolipidlarning zararlanishini ko'rsatadi. Jigarda ularning miqdori yuqori bo'lishi – yog'li gepatoz, yallig'lanish va fibrozning alobatidir. Diyen konyugatlarini aniqlash bo'yicha tadqiqot natijalarimiz shuni ko'rsatadiki, Silimaric acid sifatida, diyen kon'yugatlar darajasini sezilarli 20,64% ga kamaytirgan. Bu modda jigarda glutation sintezini oshiradi, lipid peroksidatsiya reaksiyalarini tormozlaydi. GKMKT:Gall kompleksi 30.12% ga nazoratga nisbatan diyenlar miqdorini

statistik ishonarli kamaytirdi.

Katalaza faolligi natijalarini ko'radian bo'lsak, jigar to'qimasida barcha davolash guruhlarida nazoratga nisbatan sezilarli darajada oshgan. Ushbu tadqiqotda turli supramolekular kompleks va silimaric acid jigar to'qimasida katalaza faolligini nazorat guruhiga nisbatan oshirgani aniqlandi, bu esa ularning antioksidant himoya tizimini tiklashda yuqori samaradorligini ko'rsatadi. GKMKT:Gall – katalaza faolligini 51,01% ga oshirgan ($P < 0,01$). Ushbu birikmaning supramolekular shakli ham ferment faolligini tiklashga hissa qo'shgan. Silimaric acid guruhida katalaza faolligi 37,94%

ga oshgan ($P<0,05$). Silimarinning antioksidant xususiyatlari yaxshi ma'lum va bu natija uning antioksidant ferment himoya tizimini tiklashdagi samardorligini tasdiqlaydi. Ammo ushbu ko'rsatkich supramolekular birikmadan pastroq bo'lib, yangi kompleks birikmaning afzalliklarini yanada yaqqol namoyon etadi. Demak, barcha tadqiq etilayotgan supramolekular komplekslar jigarda katalaza faolligini oshirishda samarali ekanligi qayd etildi.

Jigar to'qimasida superoksiddismutaza (SOD) faolligining o'zgarishini ko'rib chiqadigan bo'lsak, Silimarin ham samarali ta'sir ko'rsatib SOD faolligini 18,39%ga oshirgan ($P<0,001$). GKMKT:Gall guruhida esa SOD faol-

gi nazoratga nisbatan sezilarli 21,67% ga oshishi aniqlandi ($P<0,001$). Barcha davolangan guruhlar jigar to'qimasida SOD faolligini nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada oshirishga muvafafq bo'ldi.

Xulosa. GKMKT:GallK supramolekulyar kompleks birikmasi noalkogol yog'li gepatoz sharoitida jigar to'qimasida oksidant-antioksidant tizimning faolligigasamarali ta'sir ko'rsatdi. MDA va diyen kon'yugatlari miqdorining pasayishi, shuningdek, SOD va katalaza fermentlari faolligining oshishi antioksidant himoya tizimining tiklanganligidan dalolat beradi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Р.В. Янко, Е.Г. Чака, А.С. Зинченко, С.Л. Сафонов, М.И. Левашов. Особенности моделирования жирового гепатоза у крыс разного возраста на основе высококалорийного рациона // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т.18. – №4. – С.387-397.
2. Liu W, Baker SS, Baker RD, Zhu L. Antioxidant Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Curr Drug Targets. -2015. -V.16(12). -P.1301-1314.
3. Misra H.P., Fridovich I. / J. Biol. Chem. -1972. -V.247. -N.10. -P.3170-3175.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.. Методы определения активности каталазы // Москва. Медицина. -1988. -С.16-18.
5. Андреева Л. И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация ме-
- тода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.41-43.
6. Хышкитуев Б.С., Хышкитуева Н.А., Иванов В.Н. Методы определения продуктов перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха и их клиническое значение // Клиническая лабораторная диагностика. -1996. - №3. -С.13-15.
7. Wang C. Protective effects of glycyrrhizic acid from edible botanical glycyrrhiza glabra against non-alcoholic steatohepatitis in mice // Food Funct. – 2016. – Vol. 7 (9). – P. 3716–3723.
8. Владислав О.Д. Эффективность комплекса лекарственных препаратов при экспериментальной жировой дистрофии печени белых крыс. Ветеринарный врач. 2022. 3. -С. 41-45.

SUMMARY

**EFFECT OF SUPRAMOLECULAR
COMPLEX COMPOUNDS ON THE
LIPID PEROXIDATION PROCESS
IN EXPERIMENTAL FATTY LIVER
DISEASE**

¹Inoyatova Feruza Khidoyatovna,
²Matchanov Alimjan Davlatbayevich,
¹Abdullaeva Mashhura Ikromjonovna

¹Tashkent Medical Academy,
²Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbekistan
mashhura.ikromjonovna@mail.ru

Keywords: fatty hepatosis, MDA, dienes, catalase, SOD, high-fat diet, silymarin, supramolecular complex compound.

The experimental animals were divided into four groups: the first was fed a standard diet, the second - a high-fat diet (HFD), the third and fourth groups were modeled with NAFLD and treated with silymarin and a new supramolecular complex compound, respectively. The content of malondialdehyde (MDA), dienes, and the activity of catalase and superoxide dismutase (SOD) in liver homogenate were determined. An increase in the content of MDA and dienes in liver homogenate was found to accelerate lipid peroxidation processes, as well as decrease the activity of catalase and SOD. The obtained results demonstrate that the intensification of lipid peroxidation in hepatocytes during fatty hepatosis can be effectively corrected using a new complex compound containing silymarin and glycyrrhizic acid.

РЕЗЮМЕ

**ВЛИЯНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ
КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА
ПРОЦЕСС ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ЖИРОВОМ ГЕПАТОЗЕ**

¹Иноятова Феруза Хидоятовна,
²Матчанов Алимжан Давлатбаевич,
¹Абдуллаева Машхура Икромжоновна

¹Ташкентская медицинская академия,
²Институт биоорганической химии РУз
mashhura.ikromjonovna@mail.ru

Ключевые слова: жировой гепатоз, МДА, диены, каталаза, СОД, высокожиро- вая диета, силимарин, супрамолекулярное комплексное соединение.

Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: первая получала стандартную диету, вторая - высокожироющую диету (ВЖД), третья и четвертая группы моделировали НАЖБП и получали лечение силимарином и новым супрамолекулярным комплексным соединением. В гомогенате печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА), диенов, активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Установлено, что за счет увеличения количества МДА и диенов в гомогенате печени усиливаются процессы липопероксидации, а также снижается активность каталазы и СОД. Полученные результаты показывают, что интенсификацию перекисного окисления липидов в гепатоцитах при жировом гепатозе можно эффективно корректировать с помощью нового комплексного соединения, содержащего силимарин и глицирризиновую кислоту.

УДК: 616.379-008.64:612.015.3

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ЕГО РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ

**Ирискулов Бахтиёр Укталиевич, Абдухаликова Нигора Фахриддиновна,
Зупарова Комола Толиховна**

Ташкентская Медицинская Академия

Rustam.Zuparov909@gmail.com

Ключевые слова: мелатонин, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет.

Аннотация. Сахарный диабет – хроническое заболевание, которое возникает либо в случаях, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточное количество инсулина, либо когда организм не может эффективно использовать вырабатываемый инсулин. Инсулин – это гормон, регулирующий уровень глюкозы в крови. Распространенным следствием неконтролируемого диабета является гипергликемия, со временем приводящий к серьезному повреждению многих систем организма, особенно нервов и кровеносных сосудов.

Прогнозы на будущее также вызывают тревогу. Ожидается, что к 2030 году число больных диабетом в мире превысит 550 миллионов, а к 2050 году может достигнуть почти полутора миллиардов. В Узбекистане процент распространения сахарного диабета составляет около 7%, что является одним из самых высоких показателей среди стран Центральной Азии [1].

Биоритмы эндокринной системы, а также их изменения в условиях патологии, привлекают внимание исследо-

дователей в течение нескольких десятилетий. Объектом особого интереса в изучении сахарного диабета (СД) с позиций хрономедицины является гормон эпифиза мелатонин. Данный гормон играет ведущую роль в синхронизации гормональных стимулов и метаболических процессов с чередованием светлого и темного времени суток [2]. В последние годы получены принципиально новые данные о роли мелатонина в регуляции секреции инсулина и патофизиологии нарушений углеводного обмена. Обсуждаются перспективы применения мелатонина для лечения СД. Обобщение этих сведений стало целью данного обзора.

В середине XX века МТ был впервые выделен из эпифиза животных и позднее идентифицирован в качестве специфического эпифизарного гормона. Благодаря совместным усилиям разных специалистов во многом были выяснены процессы его формирования и необычайно широкий диапазон биологических эффектов [3; 4]. Во-первых, синтез МТ в pinealцитах

проходит несколько этапов. Исходным веществом служит триптофан, который через серотонин и N-ацетилсеротонин превращается в конечный гормон. Ключевыми ферментами его синтеза являются N-ацетилтрансфераза и гидроксииндол-О метилтрансфераза. МТ секретируется преимущественно в ликвор, откуда поступает в сосудистое русло и разносится кровью по всему организму. В различных мозговых структурах и периферических органах эффекты гормона реализуются посредством специфических рецепторов (преимущественно типа MP1 и MP2). Во-вторых, образование эпифизарного МТ не зависит от видовых особенностей животных максимально выражено в темный и минимально в светлый периоды суток. Это позволило считать эпифиз важной хронотропной железой, обеспечивающей за счет тесных морффункциональных связей с водителем суточного ритма (супрахиазматическими ядрами гипоталамуса) циркадианные колебания различных физиологических функций. За МТ закрепилась репутация естественного хронобиотика и универсального адаптогенного гормона. В 70-е годы XX века иммуногистохимическая техника позволила установить существование МТ в различных периферических тканях. Содержащие его энteroхромаффинные клетки — апудоциты — наиболее полно представлены в различных структурах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в поджелудочной железе и гепато-билиарной системе.

Исследования показывают, что мелатонин влияет на углеводный об-

мен и работу поджелудочной железы. Снижение его уровня в организме может способствовать развитию сахарного диабета по следующим механизмам:

- Нарушение секреции инсулина: мелатонин регулирует функции β -клеток поджелудочной железы, отвечающих за выработку инсулина. Дефицит мелатонина может снижать их активность и способствовать гипергликемии.
- Снижение чувствительности к инсулину: недостаток мелатонина влияет на рецепторы инсулина, что может привести к инсулинорезистентности — ключевому фактору развития диабета 2 типа.
- Повышенный оксидативный стресс: мелатонин обладает антиоксидантными свойствами, и его недостаток увеличивает уровень свободных радикалов, что способствует повреждению клеток и развитию осложнений СД.
- Влияние на циркадные ритмы: нарушение сна и сбои биоритмов связаны с повышенным риском развития диабета. Дисбаланс мелатонина может привести к ухудшению обмена веществ и нарушениям гомеостаза глюкозы.

Целью работы явилось определить важную роль мелатонина в регуляции углеводного обмена, перспективы применения этого гормона в качестве дополнительного средства для профилактики и лечения диабета на основании анализа научных публикаций. В обзор включены данные исследований о влиянии мелатонина (МТ) на компоненты метаболического

синдрома. Поиск источников проведен за период 2016–2023 гг. в международных базах данных Medline, Scopus, Web of Science и российской научной электронной библиотеке eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: melatonin, diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, мелатонин, сахарный диабет, метаболический синдром, ожирение, инсулинерезистентность, дислипидемия.

Материалы и методы. Проведенный анализ литературных данных показал ряд преимуществ влияния препаратов экзогенного МТ на сахарный диабет, на компоненты метаболического синдрома, но некоторые результаты были противоречивыми. Обнаружены научные доказательства влияния МТ на углеводный обмен в организме, на маркеры гомеостаза глюкозы, на гемодинамические показатели, а также разнонаправленного влияния на липидный профиль.

Результаты собственных исследований. Очевидное несовпадение суточных ритмов секреции мелатонина и инсулина связано с различиями биологических функций данных гормонов. В противоположность мелатонину, минимальный уровень инсулина у человека наблюдается вочные часы, поскольку основная функция инсулина – контроль метаболизма в состоянии после еды, не должна реализоваться ночью. Показано, что нарушение нормального альянса между едой и временем суток со сдвигом обычных приемов пищи на 12 ч сопровождается повышением продукции инсулина у добровольцев [5]. Мелатонин обеспечивает синхронизацию

метаболических процессов с ночным периодом, т.е. временем, запрограммированным у человека на голодание, и может оказывать тормозящий эффект на секрецию инсулина [6].

Эффекты мелатонина на уровень инсулина реализуются через мембранные МТ (MT1 и MT2) рецепторы, сопряженные с G-белками. Рецепторы MT1 и MT2 проявляют разную чувствительность к физиологическим (30–400 пМ) и супрафизиологическим (1–1000 нМ) концентрациям мелатонина [7]. К числу эфекторных систем, которые активируются мелатонином, относятся аденилатциклаза, фосфолипаза С, фосфолипаза А2, калиевые каналы, гуанилатциклаза, кальциевые каналы. В желудочно-кишечном тракте, в том числе в поджелудочной железе и в печени, экспрессируют как MT1-, так и MT2-рецепторы. Причем плотность MT1- и MT2-рецепторов в поджелудочной железе самая высокая в бета-клетках у недиабетических пациентов и в дельта-клетках у пациентов с диабетом [8]. Неоднозначность влияния мелатонина, по-видимому, объясняется многообразием сигнальных путей, через которые опосредуются его эффекты. С одной стороны, мелатонин ингибирует секрецию инсулина бета-клетками, подавляя через MT1- и MT2-рецепторы путь аденилатциклазы, а также через MT2-рецепторы путь гуанилатциклазы. С другой стороны, мелатонин может также стимулировать секрецию инсулина через MT2-рецепторы за счет высвобождения инозитолтрифосфата, опосредуя через G(q)-протеины, фосфолипазу С и IP [9].

Кроме того, мелатонин может модулировать реакцию инсулина на глюкагоноподобный пептид 1, глюко-неогенез, секрецию глюкагона и соматостатина, чувствительность печени к инсулину, активность липопротеиновой липазы, механизмы регуляции гипоталамус–печень.

В условиях целостного организма влияние мелатонина может быть не столь однозначным. Показано, что в перфузируемых островках человека мелатонин стимулирует секрецию глюкагона, и инсулина [10].

Таким образом, накопленные к настоящему моменту сведения не оставляют сомнений в роли МТ в развитии сахарного диабета, хотя по-прежнему не позволяют сделать окончательный вывод. По нашему мнению, можно предполагать существование реципрокных отношений между МТ и инсулином. Иными словами, не только МТ модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но сама патология и уровень инсулина в плазме отражаются на секреции эпифизарного МТ.

Влияние мелатонина на чувствительность клеток к инсулину.

Применение мелатонина в модели СД2 и метаболического синдрома (крысы линии Zucker) сопровождалось снижением уровня гликемии на тощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), свободных жирных кислот, инсулина, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и концентрации провоспалительных цитокинов в крови. Кроме того, мелатонин снижал уровень лептина и повышал уровень адипонектина. Эти данные позволяют

предполагать, что мелатонин оказывает благоприятный эффект на функцию жировой ткани [10].

Мелатонин способствует снижению веса в моделях ожирения у животных. По данным нерандомизированных исследований, прием мелатонина у пациентов с метаболическим синдромом сопровождается снижением артериального давления, маркеров окислительного стресса.

Отмечают наличие связи между поломками мелатониновых рецепторов и развитием нарушений углеводного обмена: у мышей, лишенных MT1-рецепторов, резко нарушается метаболизм глюкозы и возрастает резистентность к инсулину. Это позволяет рассматривать нарушения в мелатонинергической системе как серьезный фактор риска развития сахарного диабета 2 типа. В отсутствие мелатонина происходит уменьшение общего количества рецепторов ГЛЮТ-4 во всех чувствительных к инсулину тканях (жировой ткани, скелетных и сердечной мышцах) и нарушение передачи инсулинового сигнала.

Предполагают, что отношения между мелатонином и инсулином имеют реципрокную организацию: не только мелатонин модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но и уровень плазменного инсулина влияет на секрецию мелатонина эпифизом. У человека важность регулярной секреции мелатонина, определяющей высокую чувствительность к инсулину в дневные часы, продемонстрирована в нескольких клинических и эпидемиологических исследованиях, показывающих

достоверную связь между сниженной продукцией мелатонина, инсулиновой резистентностью и высоким риском развития диабета 2 типа. Фотоингибирование синтеза мелатонина при увеличении ночных освещения индуцирует дневную инсулиновую резистентность и уменьшает утреннее ГПП-1-индуцированное высвобождение инсулина. Кроме того, несколько работ показывают связь между дисфункцией мелатонинового рецептора, возникающей в результате однокодонного полиморфизма, и сахарным диабетом 2 типа, гестационным диабетом и инсулиновой резистентностью при синдроме поликистозных яичников. Экспрессия рецепторов MT1 и MT2 в адипоцитах была выявлена на животных моделях, а затем у человека — в клетках бурой и белой жировой ткани.

Подтвержденные связи между жировой тканью и мелатонином делают актуальным вопрос о том, влияет ли мелатонин на синтез и секрецию двух основных адипокинов, участвующих в энергетическом обмене, — лептина и адипонектина. Было показано, что лептин, мелатонин и инсулин активируют одни и те же внутриклеточные сигнальные пути, а именно PI3K и STAT-3. Предполагают, что из-за этого мелатонин может модулировать действие инсулина на адипоциты и влиять на чувствительность рецепторов гипоталамуса к лептину и инсулину, передавать информацию о жировом запасе в гипоталамус, способствуя коррекции дисбаланса энергии в организме.

Другим адипокином, секрети-

руемым жировой тканью, является адипонектин. В нескольких работах исследовались потенциальные взаимосвязи между адипонектином и мелатонином. Было установлено, что pineалэктомия не изменяла уровни мРНК адипонектина в эпидидимальной жировой ткани у крыс. Однако у мышей с ожирением и снижением экспрессии адипонектина в периваскулярном жире после введения мелатонина (100 мг/кг/день в питьевой воде в течение 8 нед) было продемонстрировано значительное повышение адипонектина. У контрольной группы мышей без ожирения, получавших мелатонин, подобного эффекта не наблюдалось. Несколько исследований подтвердили положительное влияние лечения мелатонином на экспрессию генов адипонектина. Активация мелатонина на оксидативный стресс. Амфи菲尔ность мелатонина позволяет ему проникать через клеточные и ядерные мембранны и напрямую взаимодействовать с внутриклеточными структурами. Антиоксидантные эффекты мелатонина заключаются в ингибировании образования гидроксильных радикалов, защите липидов, белков и ДНК от оксидативного стресса, предотвращении мутаций ДНК и клеточного апоптоза. Мелатонин действует несколькими способами, чтобы ограничить окислительный стресс: как без участия рецепторов к мелатонину, просто нейтрализуя свободный радикал при помощи одного из своих электронов, так и рецептор-опосредованно. Эти рецептор-опосредованные действия мелатонина являются косвенными и, вероятно, включают

стимуляцию антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы (GPx), супероксиддисмутазы (SOD-1, -2), сиртуина 3 (SIRT3) и т.д. В результате перекисного окисления липидов может меняться проницаемость мембран, а также увеличивается скорость денатурации белковых структур, что в конечном итоге приводит к лизису клеток. Глутатион является важным компонентом внутриклеточных защитных механизмов против окислительного стресса. Однако восстановленный глутатион, как основной компонент эндогенного небелкового сульфгидрильного пула, как известно, является основным низкомолекулярным поглотителем свободных радикалов в цитоплазме. Из-за открытых сульфгидрильных групп небелковые сульфгидрилы связываются с различными электрофильными радикалами и метаболитами, которые могут повреждать клетки. Было высказано предположение, что антиоксиданты, поддерживающие концентрацию глутатион, могут восстанавливать механизмы клеточной защиты и блокировать перекисное окисление липидов, тем самым защищая ткани от окислительного повреждения.

МТЗ рецептор представлен хинонредуктазой II и называется сайтом связывания с рецептором. Этот белок называть рецептором некорректно, т.к. он имеет область связывания с различными лигандами, но не вызывает инициации сигнальных путей. МТЗ катализирует восстановление хинонов до хинолов, что имеет важное значение для окислительного стресса, таким образом, он участвует в реали-

зации мелатонин-индуцированной цитотоксичности и апоптоза опухолевых клеток. Также мелатонин действует на ядерные рецепторы, при надлежащие к суперсемейству рецепторов ретиноевой кислоты ROR α (NR1F1) и ROR β (NR1F2), и ретиноидный рецептор Z, тем самым участвуя в настройке циркадианных часов. В результатах проведённых исследований показана высокая защитная роль мелатонина после рентгеновского облучения, вызвавшая радиацией окислительное повреждение.

Мелатонин улучшает функциональное состояние эритроцитов при их хранении (в течение 42 суток), проявляющееся в улучшении морфологии эритроцитов, агрегационного индекса, и снижении концентрации меттемоглобина, малонового диальдегида. Также, этот антиоксидант является ингибитором инфламмасомы NLRP3, Toll-подобных рецепторов TLR2, TLR4, TLR9 и непрямым ингибитором сцепления ангиотензинпревращающего фермента 2 и SARS-CoV-2, кроме того, экзогенный мелатонин восстанавливает аэробный гликолиз, подавляя индуцируемый гипоксией фактор-1 α и серинтреониновую протеинкиназу mTOR, возобновляя активность пируватдегидрогеназного комплекса и стимулируя синтез ацетил-кофермента А.

Мелатонин обеспечивает усиление антиоксидантной защиты путем активации системы газотрансмиттеров, которая вносит вклад в формирование сродства гемоглобина к кислороду через различные механизмы: образование дериватов гемоглобина,

модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, что может способствовать усилиению согласованности функционирования антиоксидантной системы, уменьшая прооксидантноантиоксидантный дисбаланс и развитие окислительного стресса. Другим преимуществом мелатонина перед классическими антиоксидантами является отсутствие у него прооксидантного действия. Все классические антиоксиданты являются потенциальными донорами электронов и проявляют как восстановленную, так и окисленную формы. Как только они отдают электрон для нейтрализации свободного радикала, они переходят из восстановленного состояния в окисленное. Обычно окисленная форма восстанавливается с помощью механизма, известного как окислительно-восстановительная реакция или рециркуляция. Мелатонин же не участвует в окислительно-восстановительном цикле после удаления свободных радикалов.

В экспериментах мелатонин не изменял толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину при стандартной диете, но уменьшал инсулинерезистентность при диете, обогащенной жирами или фруктозой.

В экспериментах наблюдали повышение уровня глюкозы, инсулина, ОХ и ЛВП через 30–60 мин после однократного периферического введения мелатонина. При этом интрацеребровентрикулярная инъекция мелатонина подавляла глюконеогенез в печени крыс.

Мелатонин может оказывать вли-

яние на показатели липидного и углеводного обмена через модуляцию аппетита и пищевого поведения. Есть наблюдения изменения под действием мелатонина экспрессии генов POMC, NPY, leptin-R (участвуют в регуляции аппетита) в гипоталамусе, а также уменьшения концентрации лептина у крыс, содержащихся на жирной диете. Мелатонин также оказывает влияние на метаболизм через свои антиоксидантные свойства. Есть сообщения, что секреция инсулина может ингибироваться мелатонином посредством снижения уровня активных форм кислорода в островках поджелудочной железы. Диеты с повышенным содержанием фруктозы, жиров и холестерина ассоциированы с угнетением антиоксидантных ферментативных систем и с увеличением окислительного стресса. Известно, что при фруктолизе и липолизерабатываются первичные метаболиты (свободные жирные кислоты, желчные кислоты, мочевая кислота, лактат), повышение концентраций которых вызывает увеличение активных форм кислорода. Прием мелатонина может ослабить окислительный стресс благодаря своим антиоксидантным свойствам и способности снижать уровень вредных метаболитов. В экспериментах терапия мелатонином снижала концентрацию мочевой кислоты и малонового диальдегида (индикатора окислительного стресса) в крови, при этом повышая концентрацию ферментов, защищающих от окислительного повреждения. Кроме того, мелатонин улучшал функционирование митохондрий, которое было

существенно нарушено при метаболическом синдроме. Антиоксидантный эффект мелатонина был сильнее выражен у крыс, содержащихся на диетах с повышенным содержанием фруктозы, жиров и холестерина по сравнению с животными, потребляющими стандартную диету.

Роль мелатонина в развитии сахарного диабета путем воздействия на циркадные ритмы.

Депривация сна является известной причиной метаболических нарушений, таких как ожирение, инсулиновая резистентность, сахарный диабет и метаболический синдром как у детей, так и у взрослых. Депривация сна приводит к задержке циркадианной фазы секреции мелатонина и повышению уровня лептина. Даже незначительное ежедневное укорочение ночного сна, которое может не ощущаться человеком, увеличивает резистентность к инсулину и массу тела. На системном уровне МТ синхронизирует биологические ритмы и формирует четкий циркадианный и сезонный периодизм. Поскольку сахарный диабет, как и любая форма патологии, сопровождается дизритмии, то определенную терапевтическую ценность может иметь недавно показанная способность МТ сдвигать фазу суточной секреции инсулина через модуляцию экспрессии так называемых часовых генов, обнаруженных в поджелудочной железе.

Заключение. Современные данные со всей очевидностью свидетельствуют об участии МТ в регуляции деятельности поджелудочной железы, поддержании энергетического гомео-

стаза организма в целом, а потому и в генезе сахарного диабета. Реализация эффектов МТ центрального и периферического происхождения зависит от его взаимодействия со специфическими рецепторами двух основных типов, представленных, в частности, на мембранах β - и α -клеток панкреатических островков. На различных моделях экспериментального диабета, как *in vivo*, так и *in vitro* показаны антидиабетические свойства МТ. Они базируются на отношениях с инсулином. Разные типы МР связаны с теми или иными клеточными элементами поджелудочной железы, формой сахарного диабета и особенностями суточного и сезонного образа жизни животных. В основе противодиабетического действия МТ может лежать несколько механизмов. На клеточном уровне основную роль играет, по-видимому, антиоксидантная активность МТ, а на системном — его ритмогенезирующая активность. Хотя исследования продолжаются, использование мелатонина в качестве дополнительного средства для профилактики и лечения диабета представляется перспективным направлением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Lancet. Diabetes and endocrinology. Diabetes: a 21st century challenge. Volume 2, Issue 1. p56-64. January 2014.
2. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. Mol Cell Endocrinol. 2012;349(1):13–9.
3. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. Система. СПб 2007.

4. АРУШАНЯН Э.Б.. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). Журн. Проблемы эндокринологии, 3, 2012. стр.35-40.
5. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(11):4453–8.
6. Bailey CJ, Atkins TW, Matty AJ. Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. Horm Res. 1974;5(1):21–8.
7. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R (2021) Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. Int J Mol Sci 23 (1): 471. <https://doi.org/10.3390/ijms23010471>.
8. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R (2021) Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. Int J Mol Sci 23 (1): 471. <https://doi.org/10.3390/ijms23010471>.
9. Peschke E, Wolgast S, Bazwinsky I, Pfnicke K, Muhlbauer E. Increased melatonin synthesis in pineal glands of rats in strep tozotocin induced type 1 diabetes. J Pineal Res. 2008;45(4): 439–48.
10. Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. J Pineal Res. 2008;44(3):273–9.

REZUME

QANDLI DIABET HAMDA UNING RIVOJLANISHI VA DAVOLASHDA MELATONINNING ROLI

**Iriskulov Baxtiyor O'ktamovich, Abduxalikova Nigora Faxriddinovna,
Zuparova Komola Tolixovna**

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi

Rustam.Zuparov909@gmail.com

Kalit so'zlar: melatonin, semizlik, insulin rezistentligi, qandli diabet.

Insulin qonda glyukoza miqdorini tartibga soluvchi gormondir. Qandli diabet - surunkali kasallik bo'lib, oshqozon osti bezi yetarli miqdorda insulin ishlab chiqarmasa yoki hujayralar ishlab chiqarilgan insulinni samarali o'zlashtira olmaganida yuzaga keladi. Qandli diabetni (QD) xronologiya nuqtai nazارидан о'рганишда alohida qiziqish uyg'otadigan ob'ekt epifiz bezining melatonin gormoni hisoblanadi. Sharhning

maqsadi - ilmiy nashrlar tahlili asosida ushbu gormonning uglevod almashinuvini boshqarishda muhim rolini, ya'ni qandli diabetning oldini olish va davolashda qo'shimcha vosita sifatida qo'llash istiqbollarini aniqlash Manbalarni izlash 2016–2023 yillar davomida amalga oshirildi. MT ning organizmdagi uglevodlarga ta'siriga, glyukoza gomeostazi belgilari, gemodinamik parametrlar, shuningdek, lipid profiliga ko'p yon-

dashuvli ta'sir ko'rsatadigan ilmiy dalil-lar topildi. **Xulosa.** MT ning ko'p funkt-sionalligini hisobga olgan holda, uni qandli diabet va metabolik sindromning kompleks terapiyasida qo'llash imkoniyati mavjud.

SUMMARY

DIABETS MELLITUS AND THE ROLE OF MELATONIN IN ITS DEVELOPMENT AND TREATMENT

**Iriskulov Baxtiyor O'ktamovich, Abduxalikova Nigora Faxriddinovna
Zuparova Komola Tolixovna**

Tashkent Medical Academy

Rustam.Zuparov909@gmail.com

Keywords: melatonin, obesity, insulin resistance, diabetes mellitus.

Insulin is a hormone that regulates blood glucose levels. Diabetes mellitus is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the cells cannot effectively use the insulin it produces. Of particular interest in the study of diabetes mellitus (DM) from a chronological point of view is the pineal gland hormone melatonin. This hormone plays a leading role in synchronizing hormonal stimuli and metabolic processes with the alternation

of light and dark periods of the day. The search for sources was carried out for 2016–2023. Scientific evidence was found that MT has a multidirectional effect on the effect of carbohydrates in the body, on markers of glucose homeostasis, hemodynamic parameters, as well as on the lipid profile. **Conclusion.** Given the multifunctionality of MT, it is necessary to consider the possibility of its use in the complex therapy of diabetes mellitus and metabolic syndrome.

УДК: 616.34-008.87-053.31

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ПРИ ОЖИРЕНИИ: ПУТИ КОРРЕКЦИИ СИНБИОТИКАМИ

**Исламова Малика Санжаровна, Абдуллаева Чарос Абдужалиловна,
Акбарова Гульноза Пулатовна, Адылова Наргиза Арифовна**

Ташкентский государственный медицинский университет

islamova11071988@gmail.com

Ключевые слова: микробиота толстого кишечника, ожирение, синбиотики.

Введение. Русский ученый Илья Мечников в начале 1990-х годов высказал предположение, что долголетие сельских жителей Болгарии может быть связано с повышенным употреблением ими кисломолочных продуктов, содержащих полезные бактерии, которые он назвал *Lactobacillus bulgaricus*. С тех пор интерес к бактериям кишечника, способным продлевать жизнь, увеличивался в геометрической прогрессии. В настоящее время связь между кишечной микробиотой и состоянием здоровья человека является общепризнанной. В ряде исследований показана ассоциация между бактериями кишечника и развитием патологии пищеварительного тракта, метаболических, аллергических, нервно-психических заболеваний, хотя у многих из них нет убедительных доказательств. Интересно, что на фоне стремительно появляющейся информации о роли бактерий кишечника в поддержании здоровья человека по-прежнему остается много нерешенных вопросов. Кишечный эпитоп играет ключевую роль в физиологии и поддержании

гомеостаза организма человека. Результаты метагеномных исследований показали, что большинство кишечных микробов являются представителями видов *Actinobacteria* (роды *Bifidobacterium* и *Colinsella*), *Bacteroidetes* (роды *Bacteroides* и *Prevotella*), *Firmicutes* (роды *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* и *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.) [11]. Но более 99% микробов, населяющих кишечник, не культивируются или плохо культивируются. Микробиота кишечника выполняет множество функций, включая защитную, иммуномодулирующую, метаболическую, детоксикационную, а также участвует в молекулярно-генетических процессах, регуляции перистальтики кишечника и др.

Материалы и методы. Анализ проводился на основе систематического обзора литературы, опубликованной в период 2018–2023 гг. в международных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Основное внимание уделялось исследованиям, посвящённым:

- роли микробиоты в патогенезе ожирения;
- влиянию синбиотиков на метаболические параметры;

Для включения в обзор отбирались рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры и мета-анализы [8, 9].

Нормальная микробиота кишечника защищает хозяина от инфекции, снижает провоспалительный ответ, морфологически связана с иммунной системой клеток кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue), что минимизирует риск развития таких состояний, как аллергия или воспалительные заболевания кишечника [12–13]. Понятие метаболической функции подразумевает участие в метаболизме белков, пептидов и желчных кислот, синтез витаминов (К и др.), ферментацию неперевариваемых углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот. Бутират – один из видов короткоцепочечных жирных кислот, служит в качестве питания для колоноцитов, а также участвует в регуляции их жизненного цикла. Некоторые бактерии усиливают продукцию sIgA. Здоровье человека в целом и даже его настроение зависят от микробиоты. Микроны способны синтезироватьベンゾдиазепины – вещества, обладающие успокаивающим эффектом. Они близки по формуле к феназепаму. Бактерии, населяющие человека, ответственные за его выносливость, быстрое восстановление и психологическую устойчивость. Этот вывод напрашивается по результатам обследования микробиома спортсменов. Определенный

вид активности (бег, гребля и др.) формирует конкретную микробиоту. Как показали наблюдения, в процессе физической нагрузки у спортсменов становится больше бактерии, умеющих перерабатывать молочную кислоту, углеводы и клетчатку, что помогает преодолевать возрастающие нагрузки. Бактерии кишечника, производящие индолы (появляются в результате распада аминокислоты триптофан), определяют активность в пожилом возрасте и приостанавливают старение [3, 16]. Микроорганизмы кишечника – основа его структурного и функционального существования. Нормальная микробиота у взрослых, будучи сугубо индивидуальной, имеет значительную степень стабильности и стремится к восстановлению после любых дисбиотических нарушений [14]. Взаимодействие между микробиотой (как нормальной, так и измененной) и иммунной системой кишечника. Благодаря молекулярно-генетическим и биоинформационным методам исследования микробиоты современное человечество удалось разделить на три энтеротипа [6, 15]. В одном из них преобладают грамотрицательные бактерии рода *Bacteroides*, в другом – рода *Prevotella*, а в третьем, состоящем в основном из грамположительных бактерий типа Firmicutes, наиболее представлен род *Ruminococcus*. Это распределение, как было установлено, зависит от диетических предпочтений, массы тела, расы или пола, и у людей одного и того же энтеротипа много общего в обмене веществ и уровне микробных метаболитов. Энтеротип оконч-

тельно формируется приблизительно к 5–7 годам и во многом предопределяет развитие тех или иных заболеваний, в частности атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и др. Энтеротип определяет взаимосвязь бактерий и паразитов. Исследования, проведенные в Китае, выявили, что *A. oligospora* под влиянием кишечных бактерий может превратиться в убийцу нематод, «охотник становится жертвой» [14,16]. Бактерии, которыми питаются нематоды, начинают синтезировать фермент аргиназу, которая расщепляет аргинин с образованием мочевины. Проникнув в мицелий гриба, она под действием фермента уреазы распадается до аммиака, который побуждает гриб сформировать ловчую сеть.

Влияние факторов окружающей среды. На развитие и разнообразие кишечной микробиоты у младенцев оказывают влияние – способ родоразрешения (естественные роды по сравнению с кесаревым сечением), характер вскармливания (естественное или искусственное), степень доношенности. В околоплодных водах беременных женщин с преждевременными схватками были обнаружены *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides urealyticus*, *Sneathia sanguinegenes*, *Ureaplasma parvum* и *Streptococcus agalactiae*, что позволило сформулировать «гипотезу преждевременных родов как полимикробной болезни» [4,15,20]. У детей, рожденных при естественных родах в отличие от рожденных кесаревым сечением, колонизация бактериальными

штаммами осуществляется за счет вагинальной микробиоты желудочно-кишечного тракта матери, причем эти различия в большинстве случаев сохраняются на протяжении всего периода младенчества. На грудном вскармливании у доношенного ребенка бифидобактерии преобладают над условно-патогенными микроорганизмами, в то время как при искусственном вскармливании отмечается доминирование полиформных бактерий, энтерококков и бактериоидов. Раннее приобретение условно-патогенной микрофлоры влияет на развитие иммунитета ребенка, в результате чего формируется повышенный риск сенсибилизации к пищевым аллергенам, развития аллергических заболеваний дыхательных путей, экземы, развития в будущем избыточного веса, метаболического синдрома, артериальной гипертонии, сахарного диабета [20–22]. В микробных сообществах в первые месяцы жизни ребенка преобладают гены, ответственные за усвоение лактата, а после введения прикорма – гены, отвечающие за utilization углеводов, биосинтез витаминов и деградацию ксенобиотиков. Происходит «совместная эволюция» характера питания, кишечного микробиоценоза и GALT-системы в первые годы жизни ребенка на фоне колонизации кишечника с участием преимущественно микробиоты матери (вагинальной, грудного молока, кожной, кишечной). Привычку малышей тащить все незнакомые предметы в рот можно объяснить серьезной эволюционной выгодой. Дети «сканируют» окружающую местность на

предмет новых бактерий, а потом во время кормления передают их матери [9,18]. Ее взрослый организм быстро вырабатывает нужные и во время следующего кормления отдает их ребенку обратно. Иммунная система мамы обучает иммунную систему ребенка справляться с новыми бактериями. Влияние микробиоты матери на микробиом формирующегося организма (эпигенетическое влияние) особенно заметно в первые 1000 дней от начала беременности, а стабилизация микробиоты человека заканчивается к 7 годам жизни [5]. Специфику кишечной микробиоты индивидуума на 60% определяет характер питания, на 12% – генетика человека, остальные ~ 30% зависят от условий среды обитания, экологии, поведения человека и т. д.

Микробиом и резистентность микробов к антибиотикам. В 2017 г создана интерактивная карта мира по резистентности микробиоты кишечника к антибиотикам: ResistoMap (разработка ученых из Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины, Московского физико-технического института и Лаборатории данных из Брянска). Платформа поможет выявить национальные особенности в потреблении антибиотиков и контролировать лекарственную устойчивость в глобальном масштабе. У представителей микробиоты кишечника обнаружены гены, кодирующие ферменты, разрушающие антибиотики, в частности, аминогликозидфосфотрансферазы [12,19]. Эти гены найдены у представителей *Enterococcus faecalis*,

Enterococcus faecium, *Ruminococcus obeum*, *Roseburia hominis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* и *Clostridium difficile*. Возникает возможность при клиническом обследовании больных с инфекционными заболеваниями и назначении антибиотиков для их лечения анализировать антибиотикорезистентность не только бактерии-возбудителя, но и микробиоты пациента.

Патогенез ожирения и роль микробиоты. Развитие ожирения является результатом комплексного взаимодействия факторов, среди которых ключевую роль играет кишечная микробиота. При ожирении наблюдается значительный сдвиг в составе микрофлоры: уменьшается доля Firmicutes и увеличивается Bacteroidetes, что связано с повышенной энергетической эффективностью извлечения калорий из пищи [10, 11]. Дисбиоз сопровождается снижением продукции короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), таких как бутират и пропионат, играющих роль в поддержании барьера функции кишечника и регуляции обмена веществ [12]. Нарушение целостности кишечного барьера приводит к транслокации бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов) в системный кровоток, вызывая хроническое низкоуровневое воспаление – мета-воспаление. Это сопровождается активацией иммунных клеток, усиливанием продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β), что усугубляет инсулинерезистентность и нарушение липидного обмена [13, 14]. Микробиота толстого кишечни-

ка представляет собой сложную экосистему, состоящую из триллионов микроорганизмов, главным образом бактерий, играющих критическую роль в поддержании гомеостаза хозяина. В последние годы было выявлено, что дисбиоз кишечной микробиоты тесно связан с развитием ожирения и метаболического синдрома [Zhu et al., 2021; Zuo & Ng, 2022].

Микробиота и энергетический обмен. Одним из ключевых механизмов участия микробиоты в патогенезе ожирения является её влияние на энергетический обмен. Исследования показали, что микробиота у пациентов с ожирением характеризуется увеличенным соотношением Firmicutes к Bacteroidetes, что способствует более эффективному извлечению энергии из пищевых компонентов, в том числе из неперевариваемых углеводов [Turnbaugh et al., 2019]. Это ведет к повышенному синтезу короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), таких как ацетат, пропионат и бутират, которые не только служат дополнительным источником энергии, но и регулируют метаболические пути хозяина.

Дисбиоз сопровождается повышенной проницаемостью кишечного барьера, что приводит к транслокации бактериальных продуктов, например липополисахаридов (LPS), в системный кровоток — так называемой эндотоксемии. Это вызывает хроническое воспаление,участвующее в формировании инсулинерезистентности и ожирения [Zhu et al., 2021; Zhao et al., 2023]. Пробиотики и синбиотики способствуют укреплению слизистого слоя кишечника и барьер-

ной функции, снижая тем самым воспалительный фон.

Метаболиты микробиоты как модуляторы метаболизма. SCFA влияют на секрецию гормонов, регулирующих аппетит и обмен веществ — таких как глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY) [Wang et al., 2020]. Кроме того, SCFA активируют G-протеин-связанные рецепторы (GPR41, GPR43), что регулирует энергетический баланс и воспаление. Постбиотики — метаболиты микробов — приобретают все большее значение как терапевтические агенты в коррекции метаболических нарушений.

Нарушения микробиома и функциональная патология ЖКТ. В прошлом связь между моторикой и микробиотой кишечника считали односторонней, т. е. предполагали, что нормальная моторика поддерживает стерильность верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а нарушения моторной функции предрасполагают к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Эта концепция была пересмотрена, когда были установлены влияние микробиоты на формирование нормальной моторной функции кишечника и возможная роль нарушений микробиоты в развитии сенсорно-моторной дисфункции кишечника и функциональных патологических состояний. Регуляция моторики происходит с помощью сигнальных молекул. Нейропептиды вырабатываются как в нервной системе, так и в ЖКТ, в том числе микробиотой. Тесная взаимосвязь между высшей нервной деятельностью

стью, вегетативной нервной системой и функциями (моторика, процессы иммунного ответа и др.) реализуется с помощью иерархии многочисленных нейропептидов. Основными медиаторами сокращения являются ацетилхолин, серотонин (5НТ), субстанция Р, а релаксация осуществляется за счет оксида азота, и это лишь незначительная часть медиаторов, вовлеченных в кишечно-мозговую ось. Каждому нейротрансмиттеру соответствует свое семейство рецепторов. Передача стимула от нейронов к мышечным клеткам идет через клетки Кахаля, являющиеся связующим звеном между ними [10,15]. Важно, что в результате различных повреждающих воздействий (инфекции, действие токсинов, воспаление, гипоксия, гипоперфузия, тяжелый стресс) гибнут не ганглии, а клетки Кахаля, которые весьма чувствительны к повреждающим факторам. В настоящее время имеется возможность фармакологической регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, воздействуя на серотониновые, опиоидные и другие рецепторы, с помощью прокинетиков, спазмолитиков, активаторов энтериновой нервной системы. В педиатрической практике могут применяться далеко не все представленные препараты. Так, агонисты 5НТ4-серотониновых рецепторов (пинаверия бромид) показаны к применению только у взрослых, мебеверин разрешен с 16 лет, опиоиды (тримебутин, лоперамид) – с 3 лет. Одна из наиболее перспективных на сегодня групп – препараты, воздействующие на опиоидные рецепторы [13].

Коррекция микробиоты. Преодолеть нарушение формирования кишечной микробиоты можно путем введения средств для коррекции биоценоза. Главный фактор поддержания стабильности и резистентности нормобиоты – это микробные аутометabolиты! Поэтому наиболее перспективным направлением пробиотических биотехнологий в настоящее время считается разработка метаболитных пробиотиков (метабиотиков), а также пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков). Пробиотики. Определяются как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное действие на здоровье организма-хозяина» (определение ВОЗ). Пробиотики влияют на pH в просвете толстой кишки, стимулируя образование молочной и уксусной кислот, так подавляется рост патогенных микроорганизмов. Пробиотики остаются средством 1-го ряда в коррекции микробиоты кишечника, прежде всего при лечении ротовивирусной кишечных инфекций. Ряд исследований демонстрируют эффективность пробиотиков для предотвращения или сокращения продолжительности острой диареи, антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, диареи путешественников, рецидивов бактериального vagиноза, в профилактике атопического дерматита, некротизирующего энтероколита и т. д. Накопилась база данных о положительном опыте использования пробиотиков в педиатрической практике [7,13]. Одним из наиболее изученных

пробиотиков является *Bifidobacterium Lactis*, известный как Bb12. Среди других, используемых в педиатрии, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus Reuteri*, дрожжи *Saccharomyces boulardii* и др. Эффективность *Lactobacillus Reuteri* показана в редуцировании симптомов младенческих колик, при профилактике и лечении запоров, симптомов гастроэзофагеального рефлюкса, некротизирующего энтероколита новорожденных [6,9]. Наиболее популярные пробиотики в терапии (в алфавитном порядке): Аципол, Бак-Сет, Бажана, Линекс, Нормобакт, РиоФлора, Нормофлорины, Примадофилус детский, Энтерол. Выделим одну из последних разработок болгарских ученых, выполненных при научной поддержке в Болгарии – мультиштаммовые мультивидовые синбиотик Бажана (Sopharma). Так, она содержит *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* и пребиотик инулин и рекомендуется для профилактики антибиотикоассоциированной диареи, функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта детям с 3-х лет. Для восстановления нормальной микрофлоры у детей старше 1,5 года показаны мультивидовые пробиотики, в состав которых включены *L. rhamnosus*, *B. longum*, *B. bifidum*. Нобелевский лауреат Илья Мечников утверждал: «Большинство заболеваний начинается в пищеварительном тракте, когда «хорошие» бактерии не могут контролировать «плохие» бактерии, что приводит к развитию дисбиоза». Сахаромицеты Буларди (*Saccharomyces boulardii*) – которые

имеются в составе синбиотика Бажана – это одноклеточные микроскопические дрожжевые грибки из рода сахаромицетов. Название «Буларди» грибки получили от своего первогооткрывателя. Их вывел французский ученый Генри Буларди из кожуры плодов лichi и мангустина. Будучи в тропиках Индокитая, он заметил, что кожуру этих плодов местные жители используют при кишечных расстройствах. Преимущество сахаромицетов Буларди – их устойчивость к кислой среде ЖКТ, но при этом непродолжительная жизнь в кишечнике. Сахаромицеты делают свое полезное дело – обезвреживают токсины и подавляют патогенную микрофлору, но не поселяются и не размножаются в кишечнике, а значит – не вытесняют полезные естественные микроорганизмы. Они не всасываются, не проникают в лимфатические узлы и другие органы, не воздействуют на слизистую оболочку ЖКТ [1,5]. Через 2-5 дней после приема сахаромицетов они уже не обнаруживаются в кишечной среде. Обладает естественной устойчивостью к антибиотикам. Под влиянием различных факторов баланс микрофлоры кишечника нарушается, патогенные виды бактерий разрастаются и их становится больше, а хорошая кишечная флора угнетается. В 70% случаев пробиотические клетки обладают бионесовместимостью, вступают в антагонистические взаимоотношения с аутотипами микроорганизмов пациента. При повышенных дозировках пробиотики способны инициировать транслокацию кишечной микробиоты в брюш-

ную полость с развитием инфекционно-токсического шока [8,17]. Необходимо с большой осторожностью относиться к применению в период новорожденности пробиотиков, не разрешенных для этого возраста. Пробиотикотерапия должна учитывать индивидуальный подбор пробиотических препаратов, созданных на основе аутологичных штаммов, в первую очередь бифидо и лактобактерий. Эффективность одновременного приема пробиотиков и антибиотиков, о которой вещают телевизионные рекламные ролики, является с научной точки зрения спорным. По крайней мере, их эффект такой терапии для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи возможен только, если прием этих лекарственных средств разнесен во времени.

Пребиотики. Селективное стимулирование роста полезных микроорганизмов кишечника позиционируется как главный критерий, определяющий эффект добавления в детские смеси пробиотиков. Однако уже давно известно, что эффекты пробиотиков выходят далеко за рамки влияния на кишечную микробиоту. Результаты клинических исследований доказывают влияние пробиотиков на иммунитет и снижение риска развития аллергии, а гипотеза о связи головного мозга и кишечника получает все больше доказательств в клинических исследованиях. В рамках этой концепции роль пробиотиков как «психобиотиков» становится еще более значимой [20]

Основная польза природного комплекса разнообразных по составу

олигосахаров/пребиотиков заключается в том, что они в неизмененном виде (не перевариваются ферментами человека) проходят почти весь желудочно-кишечный тракт до толстой кишки, где утилизируются бифидобактериями, лактобактериями, вейлонеллами, бактероидами и другими полезными (пробиотическими) анаэробами, способствуя их росту и размножению в этом биотопе. Этот природный комплекс, входящий в состав грудного молока, защищает младенца от патогенных микробов в период созревания иммунной системы, снижает риск развития инфекций и аллергических реакций. Олигосахарины также добавляются в детские смеси. [8,19]. На сегодняшний день наиболее изученным пробиотическим комплексом олигосахаридов, применяемых в детском питании, является уникальный комплекс scGOS/lcFOS (короткоцепочечные галактолигосахарины/длинноцепочечные фруктоолигосахарины) в пропорции 9:1. Комплекс scGOS/lcFOS обладает дозозависимым эффектом, способствует росту полезных и подавляет рост патогенных бактерий, нормализует частоту и консистенцию стула, снижает частоту инфекционных заболеваний (респираторных и кишечных), уменьшает потребность в антибиотиках, обладает allergoprotективным эффектом и модулирует местный иммунный ответ за счет увеличения выработки sIgA [30]. Антибактериальные препараты не инактивируют пробиотики, т. к. в них нет живых клеток. Наоборот, прием пробиотиков одновременно с антибиотиками позволяет защитить

кишечную микробиоту пациента от негативного сопутствующего воздействия антибиотиков. Важно отметить довольно широкое и эффективное применение метабиотиков в педиатрии. Некоторые метаболитные пребиотики можно назначать с 6 месяцев жизни, и они практически не имеют противопоказаний. Говоря о преимуществах метабиотиков в сравнении с пребиотиками на основе живых организмов, следует назвать смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B.subtilis*, сорбента цеолита и пребиотического компонента. Специальная технология производства позволяет хранить продукт без использования холодильника, а также защищает пребиотик от агрессивного воздействия желудочно-го сока, желчных кислот и ферментов поджелудочной железы, что способствует максимальной концентрации биологически активных бактерий в кишечнике [11,16].

Современные клинические испытания подтверждают эффективность синбиотиков, в нормализации микробиоты и улучшении метаболических показателей у пациентов с ожирением [Zhao et al., 2023; Zhang et al., 2022]. Синбиотики действуют комплексно: стимулируют рост полезных бактерий, улучшают барьерную функцию кишечника, снижают системное

Важным направлением современной медицины становится персонализированная терапия, основанная на анализе микробиома конкретного пациента и подборе индивидуальных

синбиотиков. Однако существуют вызовы — гетерогенность микробиомов, влияние диеты, генетических и экологических факторов, а также необходимость стандартизации методов исследования микробиоты и клинических протоколов [Zuo & Ng, 2022].

Основные этапы действия синбиотика на микробиоту толстого кишечника и метаболизм хозяина:

1. Введение синбиотика — поступление пребиотических штаммов и пребиотиков в ЖКТ.

2. Колонизация и размножение пребиотиков — пребиотики служат субстратом для роста полезной микрофлоры, способствуя увеличению популяций *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и других полезных бактерий.

3. Ферментация пребиотиков — синтез короткоцепочечных жирных кислот (SCFA): бутират, ацетат, пропионат.

4. Улучшение барьерной функции кишечника — SCFA способствуют укреплению эпителия и выработке слизистых слоев, предотвращающих транслокацию эндотоксинов.

5. Регуляция иммунного ответа — снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), повышение противовоспалительных маркеров (IL-10).

6. Нормализация метаболизма — улучшение инсулинерезистентности, снижение системного воспаления и коррекция липидного обмена.

7. Клинический эффект — снижение массы тела, улучшение гликемического контроля, уменьшение риска осложнений ожирения.

Синбиотики представляют собой

комбинации пробиотиков (живых микроорганизмов) и пребиотиков (пищевых волокон), способствующих росту полезных бактерий и восстановлению микробного баланса [17]. Синбиотик Бажана содержит штаммы *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, а также инулин и олигосахариды в качестве пребиотиков. Многочисленные клинические исследования демонстрируют, что прием синбиотиков приводит к снижению ИМТ, улучшению гликемического контроля, уменьшению уровня провоспалительных маркеров и восстановлению микробного биоразнообразия [18, 19]. В частности, синбиотик Бажана оказывает модулирующее действие на иммунный ответ, снижая экспрессию генов провоспалительных цитокинов и увеличивая продукцию противовоспалительных факторов, что способствует уменьшению системного воспаления [20]. Действие синбиотиков сопровождается улучшением барьерной функции кишечника, что предотвращает транслокацию эндотоксинов и поддерживает гомеостаз иммунной системы. Тем самым синбиотики оказывают комплексное влияние на патогенез ожирения, направленное на восстановление метаболического баланса и снижение риска осложнений [21].

Несмотря на положительные результаты, необходимы дальнейшие крупномасштабные рандомизированные исследования с длительным периодом наблюдения для оптимизации дозировок, схем применения и оценки безопасности синбиотика Бажана в различных клинических группах [22].

Заключение. В настоящее время хорошо известно, что здоровая ки-

шечная микробиота в значительной степени ответственна за общее состояние здоровья человека. Бактерии пищеварительного тракта выполняют множество функций, включая выработку витаминов, поглощение ионов, защиту от патогенов, укрепление иммунной системы, продукцию КЦЖК и других метаболитов. Качественный и количественный состав бактерий кишечника может претерпевать значительные изменения на протяжении жизни. На видовой состав и разнообразие кишечной микробиоты оказывают влияние многие факторы, такие как образ жизни, питание, медицинские вмешательства, лекарственные препараты, прежде всего антибиотики и ингибиторы протонной помпы.

Микробиота толстого кишечника — ключевой компонент в патогенезе ожирения и метаболических нарушений. Дисбиоз способствует нарушению энергетического обмена, развитию хронического воспаления и инсулинерезистентности. Коррекция микробиоты с помощью синбиотиков, в частности препарата Бажана, является перспективным направлением терапии, способствующим снижению массы тела, нормализации метabolизма и уменьшению системного воспаления. Нарушения видового состава микробиоты могут повлиять на риск развития и тяжесть течения разных заболеваний пищеварительного тракта. В связи с этим предполагается, что использование средств, влияющих на микробиоту, позволит предотвратить или уменьшить прогрессирование этих заболеваний. Назначение про-, пре-, син- и метабиотиков должно осуществлять-

ся в соответствии с показаниями, в рекомендованной суточной и курсовой дозе. Для широкого клинического применения синбиотиков необходимо проведение многоцентровых, рандомизированных и контролируемых исследований, направленных на оценку эффективности, безопасности и индивидуализации терапии. Такой подход позволит интегрировать микробиотическую терапию в комплексное лечение ожирения и сопутствующих заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. An, H., Yu, X., Zhang, C., et al. (2022). Synbiotic supplementation improves metabolic profiles in obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(6), 1234.
2. Chen, L., Wang, X., Huang, Y., et al. (2021). Gut microbiota and obesity: an overview of mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Microbiology*, 12, 670139.
3. Gao, Y., Li, X., Meng, Q., et al. (2020). Effects of synbiotic supplementation on inflammation and lipid metabolism in obese patients: a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(3), 862-870.
4. Kang, Y., Ren, P., Shen, X., et al. (2023). A newly synbiotic combination alleviates obesity by modulating the gut microbiota–fat axis and inhibiting hepatic TLR4/NF-κB signaling. *Molecular Nutrition & Food Research*, 67(24), 2300141.
5. Kim, S., Lee, Y., Ahn, S., et al. (2019). Gut microbiota modulation as a potential treatment for obesity. *Current Obesity Reports*, 8(4), 353–360.
6. Li, J., Zhao, F., Wang, Y., et al. (2019). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, 7, 43.
7. Ma, N., Guo, P., Zhang, J., et al. (2020). Gut microbiota and obesity: a review of mechanisms and therapies. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 109.
8. Mouzaki, M., Comelli, E.M., Arendt, B.M., et al. (2021). Intestinal microbiota and the pathogenesis of obesity and metabolic syndrome. *Current Obesity Reports*, 10(4), 352-362.
9. Rinninella, E., Raoul, P., Cintori, M., et al. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14.
10. Sánchez, M., Binner, S., Obermayer-Pietsch, B., et al. (2020). Microbiota, obesity and insulin resistance: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(5), 686-697.
11. Tang, W., Xu, S., Luo, W., et al. (2021). The role of gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Connections*, 10(2), R50-R66.
12. Tilg, H., & Moschen, A.R. (2019). Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, 68(12), 2105-2114.
13. Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., et al. (2019). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027–1031.
14. Vijay-Kumar, M., Aitken, J.D., Carvalho, F.A., et al. (2018). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*, 328(5975), 228-231.
15. Wang, J., Tang, H., Zhang, C., et al. (2020). Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME Journal*, 11(3), 678-690.

16. Xu, J., Lian, F., Zhao, L., et al. (2021). Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. *ISME Journal*, 9(3), 552-562.
17. Yadav, M., Verma, M.K., Chauhan, N.S. (2018). A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Archives of Microbiology*, 200, 203-217.
18. Zhang, X., Zhao, Y., Xu, J., et al. (2022). Modulation of gut microbiota by synbiotic supplementation improves metabolic parameters in obese subjects: a randomized controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 830430.
19. Zhao, L., Ni, Y., Su, M., et al. (2023). Synbiotic Bajan improves gut barrier integrity and metabolic profiles in obese patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 21(4), 780-790.
20. Zhou, J., Martin, R., Gibson, G.R., et al. (2020). The role of probiotics and synbiotics in obesity: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(6), 1773.
21. Zhu, L., Baker, R.D., Baker, S.S. (2021). Gut microbiota and obesity: role in pathogenesis and potential therapeutic target. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 578453.
22. Zuo, T., Ng, S.C. (2022). The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Microbiology*, 13, 831613.

REZUME

**SEMIZLIK DAGI ICHAK
MIKROBIOTASI: SINBIOTIKLAR
BILAN TUZISH YO'LLARI**

**Islamova Malika Sanjarovna,
Abdullayeva Charos Abdujalilovna,
Akbarova Gulnoza Pulatovna, Adylova
Nargiza Arifovna.**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

islamova11071988@gmail.com

Kalit suzlar: qalin ichak mikrobiotasi, semizlik, sinbiotiklar.

Semizlik — genetik, xulq-atvor va atrof-muhit omillarining murakkab o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladigan ko'p omilli kasallikdir. So'nggi tadqiqotlar qalin ichak mikrobiotasining semizlik, insulin qarshiligi va surunkali yallig'lanishda muhim rol o'ynashini ko'rsatmoqda. Shuning uchun, sinbiotiklar yordamida mikrobiotani tartibga solish muhim va dolzarb davolash usuli hisoblanadi.

SUMMARY

INTESTINAL MICROBIOTA IN OBESITY: CORRECTION WAYS WITH SYNBIOTICS

Islamova Malika Sanjarovna, Abdul-layeva Charos Abdujalilovna, Akbarova Gulnoza Pulatovna, Adylova Nargiza Arifovna

Tashkent State Medical University

islamova11071988@gmail.com

Key words: gut microbiota, obesity, synbiotics.

Obesity is a multifactorial disease resulting from complex interactions of genetic, behavioral, and environmental factors. Recent evidence highlights the significant role of gut microbiota in the development of obesity, insulin resistance, and chronic systemic inflammation. Therefore, microbiota modulation by synbiotics is an important and timely therapeutic strategy.

УДК 616.36-002.6:615.22(075)

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ЛИМФОТРОПНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО ПЕРИТОНИТА

Исмаилов Фарход Миржалилович

Ташкентский педиатрический медицинский институт

farageroy@gmail.com

Ключевые слова: распространенный перитонит, фотодинамическая терапия, лимфотропное введение антибиотиков.

Распространённый перитонит остается одной из наиболее сложных и опасных патологий, требующих комплексного подхода к лечению. Традиционные методы терапии, включая системную антибиотикотерапию, не всегда приводят к удовлетворительным результатам из-за формирования устойчивых микроорганизмов и системных воспалительных реакций.

Клинические исследования показали снижение уровня осложнений, таких как сепсис и полиорганная недостаточность, а также улучшение результатов лечения и снижение летальности среди пациентов с распространенным перитонитом.

Актуальность. Распространённый перитонит продолжает оставаться одной из самых серьезных и опасных патологий в хирургии, характеризующейся высоким уровнем заболеваемости и смертности. Летальность при РП составляет, по данным различных авторов, от 10 до 40%, достигая 70% и выше при развитии тяжелого абдоминального сепсиса с полиорганной дисфункцией [2].

Несмотря на достижения современной медицины, лечение этой болезни зачастую остается сложным и не всегда эффективным, что связано с множеством факторов, включая позднюю диагностику, распространённость инфекции, а также устойчивость патогенных микроорганизмов к традиционным антибиотикам [5]. В этих условиях важно разработать новые методы лечения, способные повысить эффективность терапии и снизить частоту осложнений [3].

Следует отметить, что применение в клинической практике патогенетический обоснованных путей введения лекарств, позволяют концентрировать их непосредственно в очаге поражения, усиливая действия на инвазирования или защитные функции организма при микробной агрессии.

С этих позиций на наш взгляд сочетание возможностей фотодинамической терапии и эндолимфатического введения антибиотиков при РП позволит улучшить результаты лечения РП, что и определило направления наших исследований [1,4].

Цель. Улучшить результаты лечения больных с распространенным перитонитом с использованием комбинированной фотодинамической и лимфотропной антибиотикотерапии.

Материалы и методы исследования. Клинические исследования проводились в хирургическом отделении ГКБ №4 им. И. Эргашева.

В исследование были включены 94 пациента в возрасте от 40 до 75 лет средней возраст которых составил $48,0 \pm 2,5$ лет, которые находились на лечении с диагнозом распространенный перитонит. Все пациенты были разделены на две группы: основную группу (31 человек), получавшую комбинированную терапию с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) и лимфотропной антибиотикотерапии, и контрольную группу (63 человек), получавшую стандартное лечение с использованием традиционных методов антибиотикотерапии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ): использовалась в качестве основного метода локального воздействия на инфекционный процесс. Препарат, активируемый светом (фотоактивный агент), вводился в очаг воспаления, после чего проводилось его активирование с помощью специального источника света.

Лимфотропная антибиотикотерапия: препараты антибиотиков вводились таким образом, чтобы обеспечить высокую концентрацию действующих веществ непосредственно в очагах воспаления, используя методы, направленные на усиленное проникновение антибиотиков в лимфатические узлы и ткани, подвергшиеся инфекционному воздействию.

Оценка клинической эффективности: проводилась на основе наблюдения за динамикой состояния пациентов, продолжительности пребывания в стационаре, уровня осложнений (сепсис, полиорганская недостаточность), а также общего прогноза и выживаемости пациентов.

Результаты исследования и их обсуждения. В ходе клинического исследования, проведенного в хирургическом отделении ГКБ №4 им. И. Эргашева, была оценена эффективность комбинированной терапии с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) и лимфотропной антибиотикотерапии у пациентов с распространенным перитонитом.

У пациентов основной группы, получавших комбинированное лечение, было зафиксировано значительное снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) с $45,2 \pm 5,4$ мг/л до $8,3 \pm 2,1$ мг/л ($p < 0,05$) и уровня лейкоцитов с $12,1 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ до $6,4 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о более выраженной регуляции воспалительной реакции. (рис.1).

В контрольной группе уровень СРБ и лейкоцитов снижался менее резко: уровень СРБ уменьшался с 30,5 мг/л до 15,2 мг/л, а количество лейкоцитов — с $13,8 \times 10^9/\text{л}$ до $11,4 \times 10^9/\text{л}$, что подтверждает эффективность ФДТ и лимфотропной антибиотикотерапии в борьбе с инфекцией. (рис.2).

Средний срок пребывания в стационаре в основной группе составил 12 ± 2 дня, тогда как в контрольной группе пациенты находились в больнице в среднем 18 ± 3 дня. Это указывает на более быстрое восстановление паци-

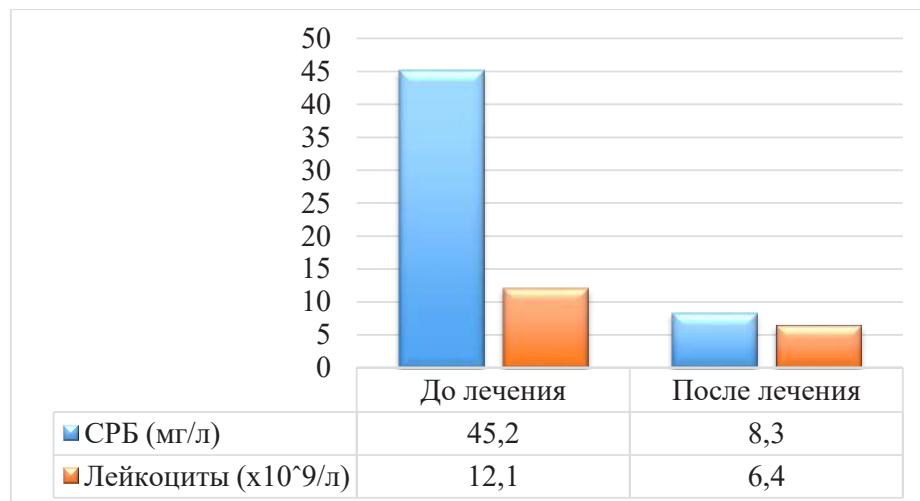


Рис.1. Изменение уровня С-реактивного белка и лейкоцитов до и после лечения в основном группе

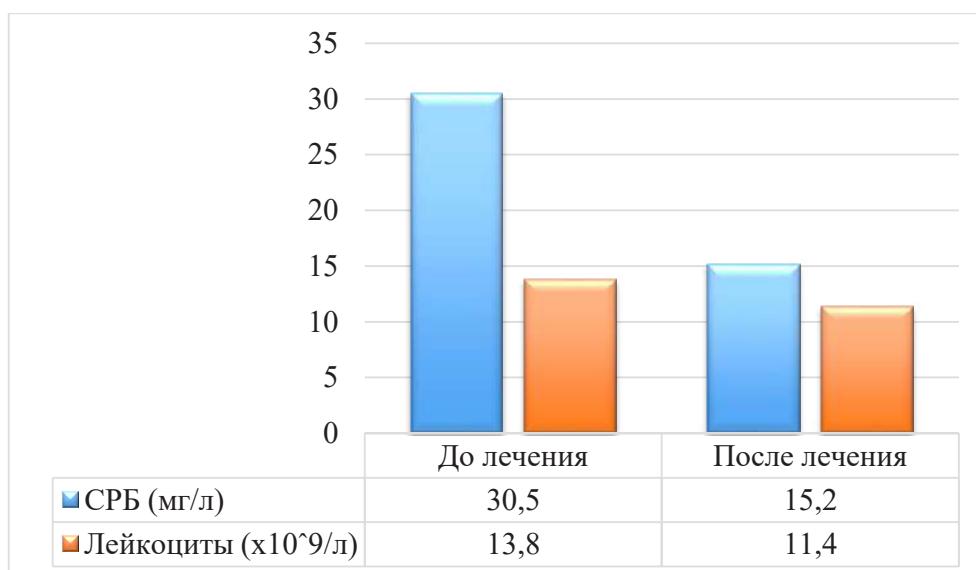


Рис.2. Изменение уровня С-реактивного белка и лейкоцитов до и после лечения в контрольном группе

ентов, получавших комбинированное лечение.

Частота послеоперационных осложнений в основной группе составила (54,77%) у 26 пациентов, в то время как в контрольной группе осложнения наблюдались (79,28%) у 50 пациентов. В основной группе чаще наблюдались легкие формы воспаления: локализованный перитонит у 1 пациента, стерильные воспалительные реакции у

2 пациентов, периопераціонные сепрозные или фибринозные экссудаты у 4 пациентов, умеренное увеличение температуры 10 пациентов, которые быстро устраивались с помощью фотодинамической терапии, в то время как в контрольной группе были зафиксированы более тяжелые случаи сепсиса наблюдался у 41 пациентов пациентов и полиорганной недостаточности у 9 пациентов (таб. 1,2).

Таблица 1.**Частота послеоперационных осложнений в основной группе**

Тип осложнений	Процент (%)	Количество (человек)
Локализованный перитонит	3,22	1
Стерильные воспалительные реакции	6,45	2
Периоперационные экссудаты	12,9	4
Умеренное увеличение температуры	32,2	10

Таблица 2.**Частота послеоперационных осложнений в контрольной группе**

Тип осложнений	Процент (%)	Количество (человек)
Сепсис	65,0	41
Полиорганская недостаточность	14,28	9

Все пациенты основной группы показали улучшение клинического состояния уже через 48 часов после начала лечения. В контрольной группе улучшения происходили медленнее, и значительное улучшение было зафиксировано только через 72 часа. Это подтверждает быстроту и эффективность комбинированного подхода в лечении распространенного перитонита.

Выживаемость пациентов в основной группе составила 97%, в то время как в контрольной группе выживаемость составила 85%. Это подтверждает, что использование фотодинамической терапии и лимфотропной антибиотикотерапии способствует снижению летальности и улучшению прогнозов для пациентов с распространенным перитонитом.

Полученные результаты исследо-

вания подтверждают высокую эффективность комбинированной терапии с использованием фотодинамической терапии и лимфотропной антибиотикотерапии в лечении распространенного перитонита. У пациентов основной группы наблюдалось более быстрое восстановление, уменьшение частоты осложнений и улучшение клинического состояния. Это может быть связано с усиливанием локального иммунного ответа, уменьшением воспаления и более эффективным проникновением антибиотиков в очаги инфекции.

Стандартная антибиотикотерапия, хотя и является основой лечения, не всегда обеспечивает достаточную концентрацию антибиотиков в тканях, подверженных воспалению. Лимфотропная антибиотикотерапия в сочетании с фотодинамической те-

рапией обеспечивают более высокую эффективность, способствуя лучшему проникновению препаратов и усилинию их действия.

Таким образом, результаты исследования показывают, что применение ФДТ и лимфотропной антибиотикотерапии может значительно улучшить результаты лечения пациентов с распространенным перитонитом, снизить сроки пребывания в стационаре, уменьшить количество осложнений в послеоперационном периоде и снизить летальность. Эти методы лечения могут быть рекомендованы для дальнейшего широкого применения в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдумажидов А. Ш. и др. Лечение больных с инфицированными полостными образованиями печени раствором декасан //Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 285-289.

2. Агзамова, М. Н., Исмоилов, Ф. М., Усаров, А. М., & Зупаров, К. Ф. (2020). Fatal cases analysis of patients with destructive forms of acute pancreatitis. *Новый день в медицине*, (2), 290-292.

3. Агзамова, М. Н., Тухтамурод, З., Акрамова, И. А., Исмаилов, Ф. М., & Зупаров, К. Ф. (2018). Изучение микробной флоры при перитонитах // Молодой ученый, (1), 33-34.

4. Исмаилов Ф. М., Алимханов О. О., Зупаров К. Ф. Клинико-Лабораторные Аспекты У Больных С Перфорацией Полых Органов //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2024. – Т. 3. – №. 10. – С. 230-233.

5. Турсуметов А., Сабирматов А., Исмаилов Ф. Экспериментальное обоснование эффективности фотодинамической терапии при распространенном перитоните //Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 206-215.

REZYUME

TARQALGAN PERITONITDA FOTODINAMIKA VA LIMFOTROP ANTIBIOTIK TERAPIYANI KLINIK SAMARADORLIGINI ASOSLASH

Ismailov Farxod Mirjalilovich

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

farageroy@gmail.com

Kalit so'zlar: tarqalgan peritonit, fotodinamik terapiya, limfotrop usulda antibiotiklarni kiritish

Tarqalgan peritonit haligacha eng murakkab va xavfli patologiyalardan biri bo'lib, davolashda kompleks yondashuvni talab qiladi. An'anaviy davolash usullari, shu jumladan tizimli antibiotikoterapiya, doimo qoniqarli natijalarni

bermaydi, chunki bu mikroorganizmlarning chidamlı shakllarini va tizimli yallig'lanish reaksiyalarini shakllanishi-ga olib keladi.

Klinik tadqiqotlar, tarqalgan peritonit bilan og'rigan bemorlarda sepsis

va poliorgan yetishmovchiligi kabi aso-jalarining yaxshilanishini va o'lim dara-ratlarning kamayishini, davolash nati-jasining pasayishini ko'rsatdi.

SUMMARY

CLINICAL JUSTIFICATION OF THE EFFECTIVENESS OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND LYMPHOTROPIC ANTIBIOTIC THERAPY IN GENERALIZED PERITONITIS.

Ismailov Farxod Mirjalilovich

Tashkent Pediatric Medical Institute

farageroy@gmail.com

Keywords: generalized peritonitis, photodynamic therapy, lymphotropic administration of antibiotics.

Generalized peritonitis remains one of the most complex and dangerous pathologies, requiring a comprehensive approach to treatment. Traditional therapeutic methods, including systemic antibiotic therapy, do not always lead to satisfactory results due to the formation of resistant microorganisms and system-

ic inflammatory reactions.

Clinical studies have shown a reduction in the level of complications, such as sepsis and multiple organ failure, as well as an improvement in treatment outcomes and a decrease in mortality among patients with generalized peritonitis.

КЕМПФЕРОЛ ВА УНИНГ ҲОСИЛАРИНИНГ ЖИГАР МИТОХОНДРИЯЛАРИ МЕГАПОРАСИГА ТАЪСИРИ

Йўлдошев Бобурбек Фофур ўғли¹, Эргашев Нурали Аъзамович¹,
Комилов Эсохон Жўраевич¹, Сиддиқов Дониёр Рахимович²

¹Мирзо Улугбек номли ЎзМУ ҳузуридаги

Биофизика ва биокимё институти, Тошкент;

²ЎзР ФА С.Ю.Юнусов номли Ўсимлик моддалари кимёси институти, Тошкент.

yuldoshevboburbek10@gmail.com

Калит сўзлар: жигар митохондриялари, мегапора, кемпферол, кемпферол-7-рамнозид, кемпферитрин, афзелин.

Geranium rotundifolium ўсимлигидан ажратиб олинган кемпферол (3,4-,5,7-тетрагидроксифлавон) ҳамда унинг гликозидлари – кемпферол-7-рамнозид, кемпферитрин (кемпферол 3,7-дирамнозид) ва афзелинларнинг (кемпферол 3-рамнозид) каламуш жигар митохондриялари Ca^{2+} -боғлиқ циклоспорин А-сезигир мегапорасига таъсири тадқиқ қилинди. Натижада ўрганилган моддалар жигар митохондриялари мегапорасига паст ингибировчи таъсир кўрсатиши аниқланди ва маълум миқдорда митохондриялар мемранасини стабиллашишига олиб келди. Улар мембрана стабилловчи хоссаси бўйича қуйидаги қаторни эгаллади: кемпферол>кемпферол-7-рамнозид>кемпферитрин> афзелин.

Кириш. Флавоноидлар кенг тарқалган ўсимлик биологик фаол моддалари бўлиб, уларнинг ичida кемпферол ва унинг гликозидлари ҳам муҳим ўринни эгаллайди. Кемпферол ўсимликлар оламида кенг

тарқалган flavonoид бўлиб, юқори антиоксидант, яллиғланишга қарши, саратонга қарши модда ҳисобланади [1]. У қўплаб ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликларини, умуртқалараро дисклар дегенерациясини, постменопаузадан сўнг суюкларни зарарланишини, ўпкани ўткир жароҳатланишини даволаши кўрсатилган. Бундан ташқари, яна қўплаб касалликларни, хусусан саратонни, диабетни даволашда қўлланилиши таъкидлаб ўтилган [2]. Кемпферол турли касалликларни – апоптозни индукиялаш орқали, хужайраларнинг G2/M фазасида ҳаётчанлигини камайтириш орқали, фосфоинозитид 3-киназа (РІЗК)/протеинкиназа В (АКТ) сигнал йўлини ва Т-хужайрали лейкоз вируси/одам 1 тип лимфомасини сусайтириш орқали, эпителиал-мезенхимал ўтиш билан боғлиқ бўлган оқсил маркерлари экспрессиясини камайтириши орқали, метастаз билан боғлиқ бўлган матрикс металлопептидаза 2 фоалигини камайтириши орқали

даволаши мумкинлиги келтирилган [1]. Кемпферол flavonoиди аноксия/реоксигенация орқали ривожланувчи жароҳатланишда кардиомицитларнинг ҳаётчанлигини ошириши, улардан ЛДГ ажралишини, шу билан бирга митохондрияларда кислород фаол шакларини (КФШ) генерациясини, цитохром с ажралишини камайтириши, мембрана потенциалини тиклаши, митохондриялар мегапорасини очик ҳолатга ўтишини ва каспаза-3 фаоллашувини ингибирилаши кўрсатилган. Флавоноид SIRT1 (Silent information regulator type 1 – шовқинсиз ахборот бошқарувчи оқсили тури 1) экспрессия ошириши ва бу кардиопротекция билан боғлиқлиги тахмин қилинган [3].

Митохондриялар ташқи ва ички мембраналари оралиғида жойлашган мегапора, яъни Ca^{2+} -боғлиқ циклоспорин А (ЦсА) сезгир пора (mitochondrial permeability transition pore (mPTP)) организмнинг хужайра ва тўқималари фаолиятида физиологик ва патологик нұқтаи-назардан муҳим ўрин тутади. Митохондриялар мегапорасини бошқарилишида Ca^{2+} ионлари, КФШ ва митохондриялар мембрана потенциали иштирок этади [4]. Ҳужайралар цитозолида ортиқча Ca^{2+} ионлари тўпланиши ва кўп миқдорда КФШ ҳосил бўлиши митохондриялар мегапораси патологик очик ҳолатга ўтишига ҳамда проапоптотик омилларни ажралишига олиб келган ҳолда ҳужайраларнинг дастурланган ўлимини келтириб чиқариши таъкидланган [5]. Митохондрияларда Ca^{2+} ионлари гомеостази оксидатив метаболизми ва ҳужайралар ўлимини бо-

шқаришда иштирок этади. Митохондрияларга Ca^{2+} ионларини йиғилиши Ca^{2+} унипортёр орқали амалга ошиб, митохондриялар матриксидаги патологик ҳаддан ташқари Ca^{2+} ионларини йиғилиши митохондриялар мегапорасини очилишига турткি бўлади [6]. Митохондриялар мегапорасини очик ҳолатга ўтиши ионлар ва кичик молекулали бирикмаларни митохондриялар матриксига эркин ҳаракатланиб киришига имкон беради, бу эса митохондриялар мембрана потенциалини деполяризациясига ва АТФ миқдорини камайишига олиб келиб, хужайралар ўлимини келтириб чиқаради [7]. Митохондрияларнинг Ca^{2+} -боғлиқ ЦсА-сезгир пораси ҳайвонлар ва ўсимликлар хужайраларининг ҳаётида ва нобуд бўлишида муҳим ўринни эгалайди. Каламушларнинг ёши митохондрияларнинг Ca^{2+} ни тутиб туриш қобилиятига сезиларли даражада таъсир қилиши аниқланган [8]. Митохондриялар мегапорасининг молекуляр тузилиши ҳалигача номаълум бўлсада, унинг молекуляр тузилишида иштирок этувчи компонентлар кўрсатиб ўтилган, буларга қуйидагилар киради: циклофиллин Д (ЦфД), адениннуклеотид транслоказа (АНТ), гексокиназа II (ГкII), потенциалга боғлиқ анион канал (ПБАК),ベンゾдиазепин-рецептор (БдР), фосфат тутувчи (ФТ), креатинкиназа (КК), F0F1-АТФ-сингтаза ва бошқа компонентлар бўлиши мумкинлиги кўрсатилган [4]. Митохондриялар мегапорасини классик ингибитори ЦсА ЦфД билан боғланиб уни ёпиқ ҳолатга ўтишига олиб келади [9]. Шундай қилиб, қўриниб турибдики,

митохондриялар мегапораси ҳужайралар ҳаётида муҳим ўрин тутади.

Ишнинг мақсади. Юқорида келтирилган маълумотларга асосланган ҳолда Ca^{2+} -боғлиқ ЦсА-сезгир мегапорасига кемпферол ва унинг гликозидлари – кемпферол-7-рамнозид, кемпферитрин ва афзелинларнинг таъсирини ўрганилди.

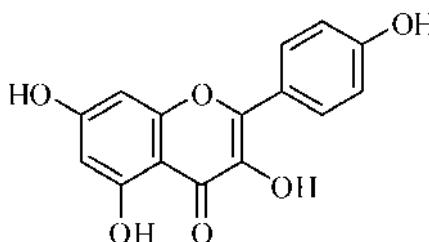
Материал ва методлар. Тажрибалар Халқаро Хельсинки Декларацияси, Халқаро Тиббий Илмий Ташкилотлар Кенгаши (CIOMS; 1985) ва Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти лаборатория ҳайвонлари билан ишлаш бўйича биоэтика тартиб-қоидаларига мувофиқ илмий тадқиқотлар олиб борилди (руҳсатнома № ВЕС/ІВВ-NUU 2024/14-1).

Тажрибалар вазни 180-220 г бўлган оқ зотсиз эркак қаламушларда олиб борилди. Тажриба ҳайвонлари стандарт виварий шароитида сақланди ($20\text{-}24^{\circ}\text{C}$, табиий кун-тун алмасиши, хонанинг нисбий намлиги 60-80% ни ташкил этди, озуқа ва сув билан таъминланиш эркин ҳолатда). Тажриба ҳайвонлари декапитация усули билан жонсизлантирилди. Декапитациядан сўнг ҳайвоннинг қорин бўшлиғи очилиб, жигар ажратиб олинди ва музлатилган ажратиши муҳити 1:6 нисбатда қўшилиб, тефлонли гомогенизатор ёрдамида жигар гомогенати тайёрланди. Каламуш жигари митохондриялари дифференциал центрифугалаш усули ёрдамида ажратилди [10]. Ажратиши муҳити таркиби: 250 мМ сахароза, 10 мМ трис- HCl , 1 мМ

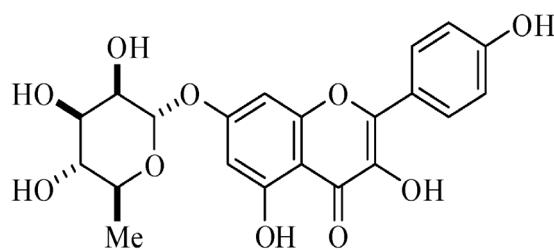
ЭДТА, pH-7,4. Центрифугалаш РС-6ЦМ центрифугасида $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ҳароратда амалга оширилди. Даствор 1500 айланма/минут тезлиқда 5 минут давомида центрифугаланиб, ядро ва ҳужайра фрагментлари чўқтирилди, сўнг чўкма усти суюқлиги 6000 айланма/минут тезлиқда 15 минут давомида центрифугаланиб, митохондриялар чўқтирилди. Митохондриялар муз ҳаммомида ЭДТАсиз ажратиши муҳитидан 10:1 нисбатда қўшиб сақланди. Жигар митохондрияларида оқсил миқдори биурет усулидан фойдаланиб аниқланди [11] ва у 60-80 мг/мл ни ташкил қилди.

Митохондрияларнинг бўкиш тезлиги спектрофотометрик усулда V-5000 спектрофотометрда 540 нм тўлқин узунлигига аниқланди. Инкубация муҳити таркиби: 200 мМ сахароза, 20 мкМ ЭГТА, 5 мМ сукцинат, 2 мкМ ротенон, 1 мкг/мл олигомицин, 20 мМ Трис, 20 мМ НЕPES, 1 мМ KH_2PO_4 ва pH 7,2 [12]. Инкубация муҳитида оқсил миқдори 0,3-0,4 мг/мл ни ташкил қилди. Бунда митохондриялар мегапорасининг очиқ ҳолатга ўтиши 10 мкМ Ca^{2+} ионлари иштирокида амалга оширилди. Митохондриялар мегапорасини ўрганишда кемпферол ва унинг гликозидлари микромоль концентрацияларда фойдаланилди. Кемпферол ва унинг гликозидларининг структуравий формуласи 1-расмда келтирилган.

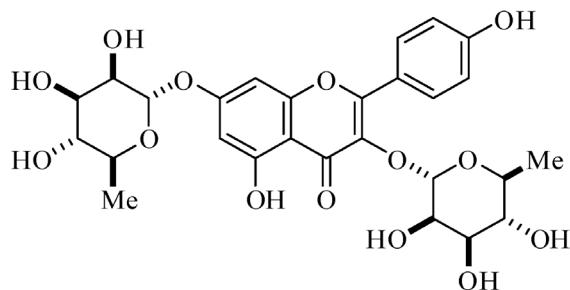
Олинган натижалар статистик қайта ишланди ва бунда натижалар $P<0,05$ дан кичик бўлганда статистик ишончли деб баҳоланди.



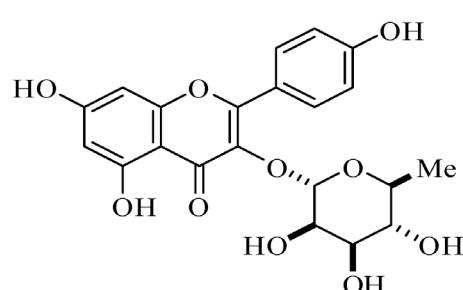
Кемпферол



Кемпферол-7-рамнозид



Кемпферитрин



Афзелин

1 расм. Флавоноидларнинг структуравий тузилиши.

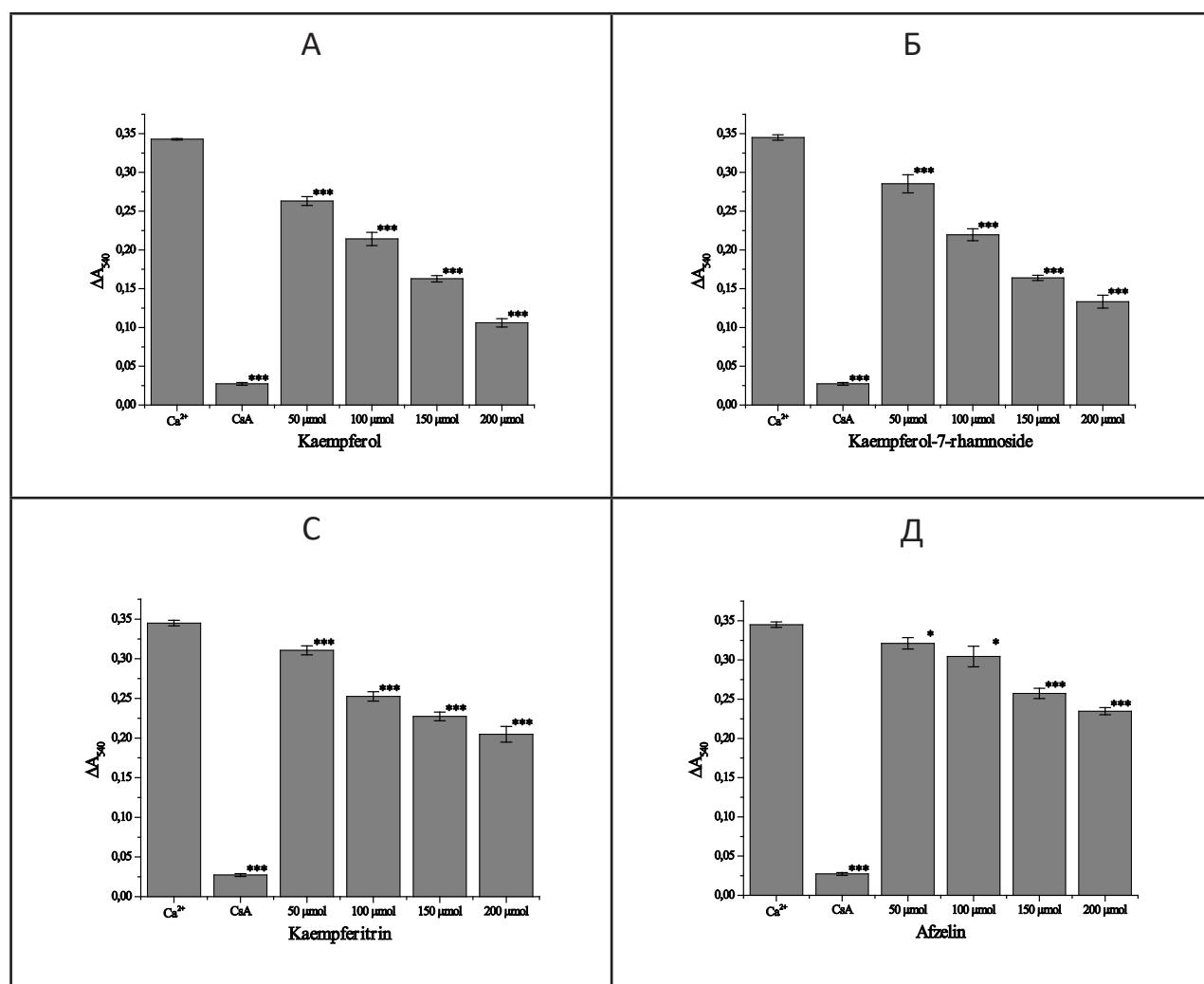
Олинган натижалар ва уларнинг мухокамаси. Ўрганилаётган флавоноидларнинг мембранафаол хоссаларини ўрганиш мақсадида, каламуш жигари митохондриялари сукцинатли энергияланган мухитда митохондриялар мегапораси ҳолатига кемпферол ва унинг гликозидларининг турли концентрацияларининг ингиби́ровчи таъсири 10 мкМ Ca^{2+} ионлари иштироқида ўрганилди. Маълумки, ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддаларнинг кимёвий модификацияси уларнинг мембранафаол хоссаларини ўзгаришига сабаб бўлиши мумкин. Шу сабабли, тадқиқотларда кемпферолнинг 50, 100, 150 ва 200 мкМ концентрацияларини митохондриялар Ca^{2+} -боғлиқ мегапорасига таъсири ўрганилганда (2-расм, А), флавоноиднинг 50 мкМ концентрацияси таъсирида Ca^{2+} -боғлиқ митохондриялар мегапораси ҳолати назоратга нисбатан $23,8 \pm 0,52\%$ га ингиби́рланиши, 100 мкМ кон-

центрацияси таъсирида эса кальций ионлари чақирган митохондриялар бўкишини назоратга нисбатан $37,6 \pm 1,49\%$ га ингиби́рлаши, 150 мкМ концентрацияда эса митохондриялар ЦсА-сезгир мегапорасини Ca^{2+} ионлари иштироқида юқори амплитудали очиқ конформациян ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $52,5 \pm 1,32\%$ га ингиби́рлаган бўлса, 200 мкМ концентрацияда эса митохондриялар мегапорасини назоратга нисбатан $69,8 \pm 3,5\%$ га ингиби́рлаши аниқланди ва ушбу флавоноиднинг яриммаксимал ингиби́ровчи концентрацияси $IC_{50} = 138,6 \pm 4,9$ мкМ ни ташкил этди.

Кемпферол флавоноидининг гликозиди ҳисобланган кемпферол-7-рамнозиднинг турли концентрациялари Ca^{2+} ионлари билан чақирилган митохондриялар мегапорасининг конформацион очиқ ҳолатга ўтишини кемпферолга нисбатан сустроқ ингиби́рлаши аниқланди (2-расм, Б). Бунда кемпферол-7-рам-

нозид 50 мкМ концентрация таъсирида жигар митохондриялари Ca^{2+} -боғлиқ ЦсА-сезгир мегапорасини назоратга нисбатан $16,8 \pm 0,68\%$ га, 100 мкМ концентрацияда эса $36,0 \pm 1,25\%$ га, 150 мкМ концентрация таъсирида эса митохондриялар мегапорасини Ca^{2+} ионлари иштирокида очиқ конформацион ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $51,8 \pm 1,07\%$ га ва 200 мкМ

концентрация таъсирида эса жигар митохондриялари мегапорасини Ca^{2+} ионлари иштирокида очиқ конформацион ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $59,2 \pm 3,66\%$ га ингибиравши аниқланди ҳамда ушбу флавоноиднинг яриммаксимал ингибировчи концентрацияси $IC_{50} = 143,0 \pm 2,83$ мкМ ни ташкил этди.



2 расм. Кемпферол ва унинг гликозидларининг турли концентрацияларини жигар митохондриялари Ca^{2+} -боғлиқ мегапорасига таъсири.
А - кемпферол; Б - кемпферол-7-рамнозид; С - кемпферитрин; Д - афзелин.

Кейинги тажрибаларда кемпферол яна бир гликозиди кемпферитриннинг каламуш жигари митохондриялари Ca^{2+} -боғлиқ ЦсА-сезгир

мегапорасига таъсири ўрганилди (2-расм, С). Бундадастлаб флавоноиднинг 50 мкМ концентрацияси таъсирида индуктор ёрдамида митохондриялар

мегапорасини конформацион очиқ ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $9,45\pm0,17\%$ га ингибиранган бўлса, 100 мкМ концентрацияси таъсирида эса жигар митохондриялари мегапорасини Ca^{2+} ионлари иштирокида юқори амплитудали очиқ конформацион ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $26,4\pm0,62\%$ га ингибиранши, 150 мкМ концентрацияси таъсирида эса митохондриялар мегапорасини индуктор ёрдамида очиқ конформацион ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $33,7\pm0,8\%$ га ингибиранши ва ниҳоят flavonoidning 200 мкМ концентрацияси таъсирида индуктор Ca^{2+} ионлари иштирокида каламуш жигар митохондриялари мегапорасини юқори амплитудали очиқ конформацион ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан $40,3\pm1,94\%$ га ингибиранши аниқланди.

Кейинги ўрганилган flavonoid кемпферолнинг яна бир гликозиди афзелин (кемпферол-3-рамнозид) бўлиб, у жигар митохондриялари Ca^{2+} -боғлиқ ЦсА-сезгир носпецифик мегапорасига ўзига хос таъсир кўрсатди (2-расм, Д). Бунда афзелин индуктор Ca^{2+} ионлари билан чақирилган мегапорани юқори амплитудали очиқ конформацион ҳолатга ўтишини 50 мкМ концентрацияда назоратга нисбатан $6,78\pm0,15\%$ га, 100 мкМ концентрацияда эса назоратга нисбатан $13,7\pm0,6\%$ га, ва шунингдек, 150 ҳамда 200 мкМ концентрацияларда мос равишда назоратга нисбатан $24,9\pm0,64\%$ ва $31,6\pm0,61\%$ га ингибиранши аниқланди.

Демак, кемпферол ва унинг гликозидлари каламуш жигари мито-

хондриялари мегапорасини ўзига хос ингибираншига сабаб бўлиб, митохондриялар мемранасини стабиллашувига олиб келар экан. Бунда кемпферол flavonoidи юқори фаолликни намоён қилган бўлса, кемпферол-7-рамнозид кемпферолга нисбатан сустроқ, кемпферитрин ва афзелин flavonoidлари жуда суст фаолликни намоён қилиши кўрсатилди. Бунда кемпферол ва унинг гликозидларининг митохондриялар мегапорасига таъсири митохондрияларда хосил бўладиган КФШ генерациясини, проапоптотик оқсиллар ажралишини олдини олган ҳолда, мембрана потенциалини тикланишига олиб келган бўлиши мумкин [3]. Кемпферол ва унинг гликозидлари митохондриялар мегапорасига суст ингибировчи таъсир кўрсатган бўлсада, лекин уларнинг антиоксидантлик юқори эканлиги кўрсатилган [13].

Хулоса. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, ҳақиқатдан ҳам кемпферол билан унинг гликозидлари жигар митохондриялари мегапорасига суст ингибировчи таъсир кўрсатиб, бунда митохондриялар мемранасини – кемпферол>кемпферол-7-рамнозид>кемпферитрин>афзелин қаторида стабиллашувига олиб келиши аниқланди.

АДАБИЁТЛАР РУЙХАТИ

1. Imran M, Rauf A, Shah ZA, Saeed F, Imran A, Arshad MU, Ahmad B, Bawazeer S, Atif M, Peters DG, Mubarak MS. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review // Phytother Res. 2019. V. 33(2). P. 263-275.

- doi: 10.1002/ptr.6227.
2. Ren J, Lu Y, Qian Y, Chen B, Wu T, Ji G. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases // *Exp Ther Med.* 2019. V. 18(4). P. 2759-2776. doi: 10.3892/etm.2019.7886.
 3. Guo Z, Liao Z, Huang L, Liu D, Yin D, He M. Kaempferol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation injury via mitochondrial pathway mediated by SIRT1 // *Eur J Pharmacol.* 2015. V. 761. P. 245-253. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.056.
 4. Endlicher R, Drahota Z, Štefková K, Červinková Z, Kučera O. The mitochondrial permeability transition pore-current knowledge of its structure, function, and regulation, and optimized methods for evaluating its functional state // *Cells.* 2023. V. 12(9). ID: 1273. doi: 10.3390/cells12091273.
 5. Carraro M, Bernardi P. Calcium and reactive oxygen species in regulation of the mitochondrial permeability transition and of programmed cell death in yeast // *Cell Calcium.* 2016. V. 60(2). P. 102-107. doi: 10.1016/j.ceca.2016.03.005.
 6. D'Angelo D, Vecellio Reane D, Raffaello A. Neither too much nor too little: mitochondrial calcium concentration as a balance between physiological and pathological conditions // *Front Mol Biosci.* 2023. V. 10. ID: 1336416. doi: 10.3389/fmolb.2023.1336416.
 7. Elustondo PA, Nichols M, Negoda A, Thirumaran A, Zakharian E, Robertson GS, Pavlov EV. Mitochondrial permeability transition pore induction is linked to formation of the complex of ATPase C-subunit, polyhydroxybutyrate and inorganic polyphosphate // *Cell Death Discov.* 2016. V. 5(2). ID: 16070. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.70.
 8. Endlicher R, Drahota Z, Kučera O, Červinková Z. Age-dependent changes in the function of mitochondrial membrane permeability transition pore in rat liver mitochondria // *Physiol Res.* 2021. V. 70(6). P. 905-911. doi: 10.33549/physiolres.934734.
 9. Halestrap A.P., Richardson A.P. The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury // *J Mol Cell Cardiol.* 2015. V. 78. P. 129-141. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.018.
 10. Schneider WC, Hogeboom GH. Cytochemical studies of mammalian tissues; the isolation of cell components by differential centrifugation: a review // *Cancer Res.* 1951. V. 11(1). P. 1-22.
 11. Watters C. A one-step biuret assay for protein in the presence of detergent // *Anal Biochem.* 1978. V. 88(2). P. 695-698. doi: 10.1016/0003-2697(78)90475-x.
 12. He L, Lemasters JJ. Regulated and unregulated mitochondrial permeability transition pores: a new paradigm of pore structure and function? // *FEBS Lett.* 2002. V. 512(1-3). P. 1-7. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03314-2.
 13. Йўлдошев Б.Ф., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Сиддиков Д.Р., Рўзибоев Х.С. Кемпферол ва унинг гликазидларининг митохондрияларда липидларнинг перекисли оксиданишига таъсири // ЎзР ФА маъruzалари журнали. 2022. №5. 78-82 Б.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КЕМПФЕРОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕГАПОРА ПЕЧЕНИ

Йулдошев Бобурбек Гофур угли¹,

Эргашев Нурали Аъзамович¹,

Комилов Эсохон Жўраевич¹,

Сиддиқов Дониёр Рахимович²

¹⁾Институт биофизики и биохимии

Национального университета

Узбекистана имени Мирзо Улугбека,

Ташкент;

²⁾Институт химии растительных

веществ имени академика С.Ю.

Юнусова Академии наук Республики

Узбекистан, Ташкент.

yuldoshevboburbek10@gmail.com

Ключевые слова: митохондрии печени, мегапора, кемпферол, кемпферол-7-рамнозид, кемпферитрин, афзелин.

Изучено влияние кемпферола ($3,4',5,7$ -тетрагидроксифлавона) и его гликозидов - кемпферол-7-рамнозида, кемпферитрина (кемпферол 3,7-дирамнозида) и афзелина (кемпферол-3-рамнозида), выделенных из растений *Geranium rotundifolium*, на Ca^{2+} -зависимую циклоспорин A-чувствительную мегапору митохондрий печени крыс. В результате установлено, что исследуемые вещества оказывают слабое ингибирующее действие на мегапоры митохондрий печени и в определенной степени стабилизируют митохондриальную мембрану. По мембраностабилизирующим свойствам они занимают следующие ряды: кемпферол > кемпферол-7-рамнозид > кемпферитрин > афзелин.

SUMMARY

EFFECT OF KAEMPFEROL AND ITS DERIVATIVES ON THE LIVER MITOCHONDRIAL MEGAPORE

Yuldoshev Boburbek Gofur ugli¹,

Ergashev Nurali A'zamovich¹, Komilov

Esokhon Juraevich¹, Siddiqov Doniyor

Rakhimovich²

¹⁾Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan, Tashkent;

²⁾S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent.

yuldoshevboburbek10@gmail.com

Key words: liver mitochondria, megapore, kaempferol, kaempferol-7-rhamnoside, kaempferitrin, afzelin.

The effect of kaempferol ($3,4',5,7$ -tetrahydroxyflavone) and its glycosides - kaempferol-7-rhamnoside, kaempferitrin (kaempferol 3,7-dirhamnoside) and afzelin (kaempferol-3-rhamnoside), isolated from *Geranium rotundifolium* plants, on the Ca^{2+} -dependent cyclosporine A-sensitive megapore of rat liver mitochondria was studied. As a result, it was established that the studied substances have a weak inhibitory effect on the megapores of liver mitochondria and stabilize the mitochondrial membrane to a certain extent. According to membrane-stabilizing properties, they occupy the following rows: kaempferol > kaempferol-7-rhamnoside > kaempferitrin > afzelin.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАФИЛОКОККОВОГО АНАТОКСИНА ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ЖИВОТНЫХ РАЗНЫМИ ШТАММАМИ СТАФИЛОКОККА

**Кадиров Жонибек Файзуллаевич, Маматова Муборак Нурпулатовна,
Аламов Темур Сайфиддинович**

Самаркандский Государственный Медицинский Университет
Jonibek1810@gmail.com

Ключевые слова: бактериологические исследования, стафилококк, антистрептококк, вирулент, антиген.

В ряде экспериментальных работ показано, что уровень иммунитета в отношении разных штаммов различен, однако данные эти получены на небольшом материале и не позволяют установить какие-либо закономерности.

Мы поставили задачей изучить уровень противостафилококкового иммунитета в отношении большого числа штаммов и сопоставить полученные результаты с некоторыми свойствами исследованных культур. В результате исследования обнаружена существенная зависимость между уровнем иммунитета и фаготипом штаммов: наиболее высоким был уровень иммунитета в отношении штаммов фаготипа 20/21, наиболее низким - в отношении культур фагогрупп III и I+III. Выявлена четкая криволинейная связь, приближающаяся по характеру к прямолинейной, между вирулентностью штаммов и уровнем иммунитета: чем вирулентнее штаммы, тем выше резистентность иммунных животных.

Введение. В связи с несомненной

иммунологической активностью стафилококкового анатоксина его стали применять на практике для профилактической вакцинации людей [9, 10]. Однако эффективность препарата подвержена колебаниям. Поскольку анатоксин создает не только антитоксический, но и антимикробный иммунитет, естественно предположить, что одной из причин различий в иммунологическом эффекте могут быть разные свойства стафилококковых штаммов, являющихся возбудителями инфекции [1, 7, 12]. В ряде экспериментальных работ показано, что уровень иммунитета в отношении разных штаммов различен, однако данные эти получены на небольшом материале и не позволяют установить какие-либо закономерности [2, 11, 13].

Цель научного исследования. Мы поставили целью изучить уровень противостафилококкового иммунитета в отношении большого числа штаммов и сопоставить полученные результаты с некоторыми свойствами исследованных культур.

Материалы и методы. Работа с

одними и теми же штаммами проводилась параллельно на 2 экспериментальных моделях: мышах и кроликах (шиншиллы). В опыте на мышах мы изучили 31 штаммов, на кроликах - 26 штамма. Иммунизировали животных очищенным сорбированным на $\text{Al}(\text{OH})_3$ стафилококковым анатоксином двукратно: мышей с 14-дневным интервалом, кроликов - с месячным. Мышам вводили в 1 прием по I ЕС, кроликам - по 10 ЕС анатоксина. Животных заражали через 8 дней после второй иммунизации. К моменту заражения вес мышей достигал 18-22 г, кроликов - 3-4 кг. Параллельно с иммунной микробной культурой вводили контрольным животным того же веса. Мышам инъецировали внутрибрюшинно 0,2 мл отмытой суточной агаровой культуры испытуемых штаммов в дозе $10^{9.5}$ живых микробных клеток. Каждым штаммом заражали 8 иммунизированных и 8 контрольных животных. Уровень антитоксина перед заражением у иммунных мышей колебался от 1,5 до 5 АЕ/мл, у контрольных животных в крови антитоксина не было. Опыт ставили более чем на 100 мышах. Определяли время гибели животных и градированный показатель эффекта ($1/T$). Для получения статистически значимых данных результаты опытов подвергли дисперсионному анализу. Анализ показал (табл. 1) что достоверные различия в эффекте имелись у иммунизированных и контрольных мышей (F_A) и у мышей, зараженных разными штаммами (F_B). Высокая статистическая значимость величины (F_{AB}) с достоверностью указывала на то, что эффективность иммунизации

в отношении разных штаммов стафилококка была различной. Для выявления уровня иммунитета мышей против каждого штамма предварительно определяем индексы вирулентности этого штамма для контрольных (V_c) и иммунных (V_I) животных. Индекс вирулентности штамма равнялся произведению среднего градированного показателя эффекта в группе зараженных мышей (M) на пробит их летальности (P_c). Чтобы с достаточной достоверностью говорить о наличии или отсутствии защитного эффекта в отношении определенного стафилококкового штамма, мы исключили из дальнейших расчетов невирулентные и маловирулентные культуры и определяли уровень иммунитета только против штаммов, индекс вирулентности которых для контрольных мышей был выше 2,275. Таких штаммов насчитывалось 21 [3, 4, 6].

Уровень иммунитета у мышей против того или иного штамма стафилококка мы характеризовали иммунологическим индексом (I). Для вычисления I и его стандартной ошибки (t) мы предложили формулы, являющиеся модификацией формул Finney применяемых для определения относительной эффективности биологически активных препаратов [5, 8].

Из 21 штаммов иммунитет отсутствовал только в отношении 8, а в отношении 17 штаммов обнаружен высокий и очень высокий уровень иммунитета. Таким образом, несмотря на довольно однородные величины антитоксических титров у иммунизированных мышей, их устойчивость

к разным штаммам стафилококка резко различалась. Иммунных (26) и контрольных (26) кроликов заражали внутрикожно 6 последовательными дозами (с интервалом 0,5 в логарифмических единицах) каждого штамма в объеме 0,1 мл. В подавляющем большинстве случаев кроликам вводили $10^{6.5}$ - 10^9 или 10^7 - $10^{9.5}$ живых микробных клеток. На каждом кролике испытывали 2 штамма. Перед заражением у иммунных животных количество антитоксина в крови колебалось от 2 до 35 АЕ/мл (у большинства от 5 до 15 АЕ/мл), у контрольных оно равнялось 0,125 АЕ/мл и менее. Наблюдение над зараженными кроликами продолжалось 4 дня, при этом мы регистрировали минимальную дермонекротическую дозу (D_{nm}) культуры и общую площадь некрозов (S). Для определения иммунологического индекса в отношении того или иного штамма мы предложили следующую формулу, в которой были учтены различия в названных показателях у иммунного (D_{nm_I}, S_I) и контрольного (D_{nm_c}, S_c) кролика:

$$I = \lg D_{nm_I} - \lg D_{nm_c} + \frac{(\lg S_c - S_I)}{2}$$

Стандартное отклонение I, которое мы определили в специальном опыте, равнялось 0,48.

Учитывая тот факт, что I для каждого штамма мы определяли только на 2 кроликах (иммунный и контрольный), статистическими значимыми можно было считать значения I, равные или большие $0,48 \times 12,7 = 6,1$ (12,7 величина t для уровня значимости 0,05 и 1-й степени свободы). Однако

такие значения I вообще невозможno было получить в наших опытах (максимальное I равнялось 2,38). Отсюда следует, что при строгом подходе все наши данные, полученные в опыте на кроликах, нельзя было признать статистически значимыми. Однако, исходя из практических соображений, мы подвергли их дальнейшему анализу.

Иммунологические индексы были вычислены для 22 штаммов. В отношении 13 штаммов индексы оказались отрицательными, что свидетельствовало не только об отсутствии иммунитета, но даже, возможно, о более высокой восприимчивости к этим штаммам иммунных кроликов по сравнению с контрольными. Следует отметить, что мыши оказались значительно более удобной моделью для изучения затронутого вопроса, чем кролики. Мы сопоставили иммунологические индексы в отношении изученных штаммов с такими их признаками, как принадлежность к той или иной фагогруппе или фаготипу, вирулентность для контрольных животных, авидность продуцируемого ими а-токсина по отношению к антитоксической сыворотке. Изучить авидность а-токсина нас побудило то обстоятельство, что нередко токсины, продуцируемые разными штаммами, но имеющие одинаковый гемолитический титр (D_{hm}), заметно различались по антитоксинсвязывающей способности (L_h). В качестве показателя авидности (A) мы использовали произведение (L_h), подтитрованной к 0,1 АЕ, и D_{hm} :

$$A = L_h \times D_{hm}$$

Можно было предположить, что чем выше avidность токсина, тем ниже будет иммунологический индекс в отношении соответствующего штамма. С целью проверки этого предположения и были поставлены названные по-

казатели. Кроме того, мы сравнивали иммунологические индексы, полученные для одних и тех же штаммов на мышах и кроликах, а последние сопоставляли с титром антитоксина у кроликов перед заражением.

Таблица 1.

Дисперсионный анализ результатов заражения стафилококковой культурой иммунных и контрольных мышей

Фактор	Дисперсия или сумма квадратов (С)	Число степеней свободы (n)	Девиата или варианса (Q^2)	Отношение девиат (F)	Уровень значимости (Р)
Иммунизация (A)	101,25	1	101,25	427,64	0,001
Штаммы (Б)	135,32	126	1,074	4,53	0,001
Сочетания (AB)	134,85	126	1,070	4,51	0,001
Суммарно-организованные факторы (x)	371,42	253	1,468	6,19	<0,001
Неорганизованные факторы (ошибка); (z)	421,39	1778	0,237	-	-
В целом (y)	792,81	2031	-	-	-

Распределение штаммов по иммунологическим индексам в зависимости от их принадлежности к той или иной фагогруппе или фаготипу мы изучали с помощью критерия χ^2 . Результаты, полученные в опыте на мышах, показали, что среди штаммов фаготипа 20/21 преобладали культуры с высокими ($\chi^2 = 9,97$; $P < 0,01$), а среди штаммов фагогруппы III и I+III - культуры с низкими иммунологическими индексами, ($\chi^2 = 11,3$; $P < 0,01$).

Так из 17 вирулентных штаммов фаготипа 20/21 культур с высокими иммунологическими индексами было 10, а с низкими индексами - 3; из 13 вирулентных культур группы III и I+III

штаммов с высокими индексами было только 3, а с низкими индексами 5. В опытах на кроликах также обнаружено, что среди культур фаготипа 20/21 преобладали штаммы с высокими иммунологическими индексами ($\chi^2 = 8,71$; $P < 0,05$).

Таким образом, нам удалось экспериментально показать, что активная иммунизация стафилококковым антитоксином создает наиболее высокий иммунитет в отношении штаммов фаготипа 20/21 и наиболее низкий в отношении штаммов группы III и I+III. Можно предположить, что этим объясняется эффективность профилактической иммунизации стафи-

кокковым анатоксином беременных женщин, поскольку известно, что вспышки стафилококковой инфекции в родовспомогательных учреждениях чаще всего вызывают штаммы фаготипа 20/21. Сопоставляя остальные признаки штаммов, мы пытались выявить наличие корреляции между ними. С этой целью составляли корреляционные таблицы по парным признакам и для обнаружения связи вычисляли полихорический показатель связи r (коэффициент корреляции для сгруппированных данных). Характер связи устанавливали, определяя корреляционное отношение Y (криволинейная связь) и критерий криволинейности t_k (прямолинейная связь).

Между иммунологическими индексами, полученными в опытах на мышах и кроликах, связи установить не удалось. На основании графическое изображения взаимоотношений между ними отсутствие связи можно объяснить главным образом расхождением результатов у штаммов с высокими иммунологическими индексами: в опыте на мышах они продолжали нарастать, а в опыте на кроликах их увеличение прекратилось.

Между вирулентностью штаммов для мышей и кроликов и иммунологическими индексами обнаружена четкая криволинейная связь (отклонение от прямолинейной зависимости происходило за счет штаммов со средней вирулентностью).

Результаты. Таким образом, обнаружено, что чем выше вирулентность штаммов для мышей и кроликов, тем выше иммунологические индексы у иммунных животных.

По-видимому, это в значительной степени связано с наличием у иммунных животных антитоксина, так как вирулентность стафилококковых штаммов для животных в значительной степени определяется продукцией ими а-токсина.

Однако помимо взаимоотношений токсин-антитоксин, *in vivo* в иммунитете несомненную роль играют и другие факторы, что подтверждается резкими различиями в иммунологических индексах при сравнительно однородных титрах антитоксина в крови привитых мышей. Об этом же свидетельствует и отсутствие связи между avidностью токсинов и иммунологическими индексами соответствующих штаммов, также между уровнем антитоксина в крови у кроликов и иммунологическими индексами культур, введенных этим животным.

Выводы. Иммунитет против различных штаммов патогенного кокка целесообразнее изучать на мышах, чем на кроликах, так как использование первых позволяет получать более четкие и достоверные результаты. В результате исследования обнаружена существенная зависимость между уровнем иммунитета и фаготипом штаммов: наиболее высоким был уровень иммунитета в отношении штаммов фаготипа 20/21, наиболее низким - в отношении культур фагогрупп III и I+III. Выявлена четкая криволинейная связь, приближающаяся по характеру к прямолинейной, между вирулентностью штаммов и уровнем иммунитета: чем вирулентнее штаммы, тем выше резистентность иммунных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акатор А.К., Зуева В.С. Страфилококки // -М.: Медицина. -1983. -С. 256.
2. Кадыров Ж.Ф., Маматова М.Н. The use of Indirect hemagglutination reaction for determination of antibodies to *Staphylococcus toxin* // Infeksiya, immunitet va farmakologiya. 2024, №5.
3. Кадыров Ж.Ф., Маматова М.Н. Изучение возможности замены на тивных и формалинизованных эритроцитов барана для постановки рта и ртга // Журнал. Tadqiqotlar. UZ. 11.2024. Т.2.С 24 -28.
4. Кадыров Ж.Ф., Маматова М.Н. К морфологическому изучению базофильных гранулоцитов крови // Журнал. Tadqiqotlar. UZ. - 11.2024. Т. 5(49) С. 25-31.
5. Кудратова З.Э., Юсупова Н.А., Набиева Ф.С. Нозологическая структура острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенной микрофлорой в Самаркандской области // Medicus. - 2019, № 6.
6. Маматова М.Н. Гистологическая диагностика неэффективного эритропоэза // Ж. Бухоро. Тиббиётда янги кун. 2024, 7 (69).
7. Медведев, А.П. Патогенность стрептококков / А.П. Медведев, А.М. Мисник, И.В. Соболева // Учёные записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» госу дарственная академия ветеринарной медицины». - 2010. - Т. 46, №2. - С. 158-160. ISSN: 2078-0109
8. Шайкулов Х.Ш., Исокулова М.М., Маматова М.Н. Степень бактериоциногенности антибиотикорезистентных штаммов стафилококков, выделенных в Самарканде // Eurasian journal of medical and natural sciences. -2023, № 3(1).
9. Berne C. Adhesins involvet in attachment to abiotic surfases by gram-negative bacteria // Microbiol . Streptococcus - 2015. - v. 3. №4.
10. WHO MANUAL, 2ND EDITION. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by Neisseria meningitidis Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenza // WHO / IVB.11.09. - 2011.
11. Baselga R. *Staphylococcus aureus* capsule and slime as virulence factors in ruminant mastitis // Vet. Microbiol. -1994.-V.39.-N.3-4.-P. 195-204.
12. Fox J.G, Beck P., Dangler C.A. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces helicobacter-induced gastric atrophy. Nat Med 2000;6:536-42153.
13. McKenzie P.E., Hawke D., Woodroffe A.J. et al. Serum and tissue immune complexes in infective endocarditis. J. Clin Lab Immunol 1980; 4(3): 125.

РЕЗЮМЕ
ТУРЛИ СТАФИЛОКОКК
ШТАММЛАРИ БИЛАН
ЗАРАРЛАНГАН ҲАЙВОНЛАРДА
СТАФИЛОКОКК
АНАТОКСИНИНИНГ ҲИМОЯ
ТАЪСИРИ

Кадиров Жонибек
Файзуллаевич, Маматова Муборак
Нурпулатовна, Аламов Темур
Сайфиддинович

Самарқанд Давлат тиббиёт
университет

Jonibek1810@gmail.com

Калит сўзлар: бактериологик та-
жрибалар, стафилококк, антистреп-
тококк, вирулент, антиген.

Тадқиқотлар натижасида штамм-
ларнинг иммунитети ва фаготип да-
ражалари орасида маълум боғлани-
шлар борлиги аниқланди: иммунитет
даражаси 20/21 фаготип штаммига
нисбатан анча юқори бўлиб, III и I+III
фагогурухларга нисбатан анча паст
эди.

SUMMARY
DEPENDENCE OF
IMMUNOGENICITY OF
STAPHYLOCOCCUS TOXOID ON
THE PROPERTIES OF STRAINS
CAUSING AN EXPERIMENTAL
INFECTION

Kadirov Jonibek Fayzullayevich,
Mamatova Muborak Nurpulatovna,
Alamov Temur Sayfiddinovich

Samarkand state medical university

Jonibek1810@gmail.com

Keywords: bacteriological examina-
tion, staphylococcus, antistreptococcus,
virulenc, antigen.

The immunity level was the highest in
respect to strains of the 20/21 phagotype,
and the lowest-to cultures of the III and
I+III groups. A distinct parallelism was
noted between the strain virulence and
the resistance of immunized animals to
them.

УДК: 616.36 - 002.14 : 616.98 : 578.834.1 - 07

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВГС СРЕДИ НАИВНЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

**Казакова Евгения Ивановна¹, Ибадуллаева Наргиз Сапиевна¹,
Юлдашев Темур-Малик Каҳраманович²**

¹*Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний*

²*Республиканский Центр по борьбе со СПИД*

dr.kazakova.evg@gmail.com

Ключевые слова: ВИЧ, вирусный гепатит С, коинфекция, ПЦР-диагностика, частота выявления

В данной статье представлено исследование, направленное на определение частоты выявления вируса гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших антиретровирусную терапию. Было обследовано 102 образца плазмы крови методом ОТ-ПЦР, и в 13 случаях (12,7%) выявлена РНК вируса гепатита С, что свидетельствует о наличии активной инфекции. Результаты исследования подчеркивают необходимость обязательного скрининга на ВГС до начала АРВТ для своевременного выявления коинфекции и коррекции стратегии лечения.

Введение. Коинфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита С (ВГС) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, особенно в группах с высоким риском передачи инфекций, передающихся через кровь [1]. По литературным данным распространность ВГС среди ВИЧ инфицированных пациентов составляет 10-30% [2, 3]. Совместное течение

этих вирусных инфекций усугубляет клиническую картину, ускоряет прогрессирование фиброза печени и повышает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4]. Учитывая общие пути передачи, выявление ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов является важным компонентом комплексной оценки состояния здоровья до начала антиретровирусной терапии (АРВТ) [5].

Выявление РНК ВГС методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией является высокоэффективным методом диагностики активной фазы инфекции. Отсутствие АРВТ у пациентов на момент обследования позволяет более точно оценить исходную эпидемиологическую ситуацию исключив влияние терапии на показатели вирусной нагрузки [6]. Исследование таких пациентов имеет особое значение для выявления уровня скрытой коинфекции и оценки потенциальной вирусной репликации. Кроме того, определение частоты ВГС среди

ВИЧ-наивных пациентов способствует выявлению пробелов в системе раннего скрининга и профилактики, что позволяет совершенствовать подходы к диагностике и своевременному лечению коинфекции. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации алгоритмов комплексного обследования, ВИЧ-инфицированных до начала терапии.

Таким образом, данное исследование направлено на определение частоты выявления активной инфекции ВГС среди ВИЧ-позитивных пациентов, не получавших АРВТ. Это позволит более глубоко понять масштабы скрытой коинфекции, выявить потенциальные пробелы в системе диагностики и оптимизировать клинические протоколы.

Целью исследования явилось определение частоты выявления вируса гепатита С среди ВИЧ-инфицированных, не получавших антиретровирусную терапию.

Материалы и методы. Для исследования в качестве биоматериала использована остаточная плазма крови пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в течение 2024 года, со всех регионов Республики Узбекистан. Образцы были собраны на базе Республиканского центра по борьбе со СПИДом. Всего в исследовании использовано 102 плазмы крови от ВИЧ наивных пациентов. Определение наличия РНК ВГС проводилось методом ОТ-ПЦР. Для проведения экстракции использовали комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (Амплисенс, Россия) согласно инструкции производителя. ОТ-ПЦР проводили с использовани-

ем набора реагентов для выявления РНК вируса гепатита С в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HCV-FL» (Амплисенс, Россия) согласно инструкции производителя, на амплификаторе BIOER (Корея).

Результаты и обсуждение. В ходе проведённого исследования методом ОТ-ПЦР были проанализированы 102 образца плазмы крови, полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов, не начавших антиретровирусную терапию. Результаты показали, что у 13 из 102 пациентов (12,7%) была обнаружена РНК вируса гепатита С, что указывает на наличие активной репликации вируса. Таким образом, более одного из десяти обследованных ВИЧ-наивных пациентов имел коинфекцию с ВГС, подтверждённую молекулярно-генетическим методом.

Значения порогового цикла (C_t) для положительных образцов варьировали в диапазоне от 18,55 до 28,4. Полученные данные указывают на относительно высокую частоту выявления активной ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРВТ, что, вероятно, отражает распространённость общих факторов риска инфицирования в данной группе пациентов. Однако, согласно данным о распространённости ВГС среди ВИЧ пациентов около 10-30%[2, 3], такой процент выявления РНК ВГС является невысоким.

Выявление РНК ВГС у более чем 12% обследованных подчеркивает необходимость обязательного скрининга на ВГС до начала АРВТ, поскольку наличие коинфекции может влиять на выбор схемы лечения, прогноз за-

болевания и требует постоянного мониторинга функции печени. Следует учитывать, что часть пациентов может находиться в «серонегативном окне» по анти-ВГС, поэтому применение молекулярных методов, таких как ПЦР, позволяет достоверно выявить активную инфекцию даже при отсутствии антител.

Среди 13 пациентов с выявленной активной ВГС-инфекцией большинство составили мужчины — 11 человек (84,6%), женщины — 2 человека (15,4%). Возраст пациентов варьировал от 30 до 57 лет, медианный возраст составил 47 лет.

Все пациенты, за исключением одного случая с неустановленным путем заражения, сообщили о гетеросексуальном пути передачи ВИЧ-инфекции. Это подтверждает доминирование полового пути передачи инфекции в обследуемой группе.

Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции показало, что 7 из 13 обследованных (53,8%) находились на второй клинической стадии заболевания, в то время как у 6 пациентов (46,2%) была диагностирована первая стадия. Преобладание началь-

ных стадий ВИЧ-инфекции свидетельствует о сравнительно раннем выявлении заболевания в данной выборке, что имеет существенное значение для объективной оценки исходной частоты коинфекции с вирусом гепатита С до начала антиретровирусной терапии.

Анализ вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС продемонстрировал выраженную гетерогенность клинико-иммунологических показателей на момент обследования.

Вирусная нагрузка ВИЧ варьировала от 50 до 5 978 538 копий/мл. У 2х пациентов показатели вирусной нагрузки находились на крайне низком уровне (50 копий/мл), что может свидетельствовать о низкой активности вируса или латентном течении заболевания. В то же время, у других пациентов были зафиксированы высокие значения, превышающие 500 000 копий/мл, что указывает на выраженную вирусную репликацию и высокую степень инфицированности. Среднее значение вирусной нагрузки составило около 543 290 копий/мл, медианное — 218 102 копий/мл (см. рис.1).

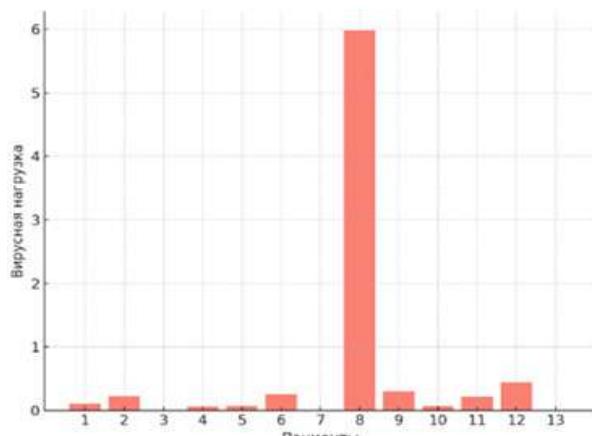


Рис. 1. Значения вирусной нагрузки ВИЧ -1 у пациентов с коинфекцией ВГС

Уровень CD4+ лимфоцитов колебался от 181 до 532 кл/мкл, отражая разную степень иммунодефицита у обследованных. Минимальные значения CD4+ были характерны для пациентов с выраженным нарушением иммунного статуса, тогда как максимальные – у лиц с более сохранённой

иммунной функцией. Средний уровень CD4+ составил 296 кл/мкл, медианный – 292 кл/мкл, что соответствует сниженной иммунной функции, характерной для пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ-инфекции, но ещё без клинических признаков (см. рис.2).

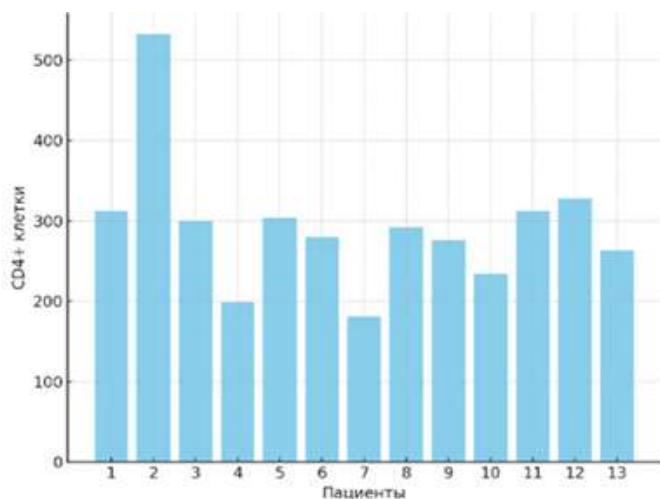


Рис. 2. Значения уровня CD4+ лимфоцитов у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС

При анализе давности инфицирования ВИЧ-1 было установлено, что у большинства пациентов инфекция была выявлена позже чем через 9 месяцев после инфицирования. Только в 2x случаях наблюдалось раннее диагностирование заболевания до 9 месяцев с момента инфицирования ВИЧ-1. Эти данные подчёркивают необходимость расширения мероприятий по раннему выявлению ВИЧ.

Таким образом, в исследуемой когорте пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС преобладают лица с уже сниженным иммунным статусом и активной вирусной репликацией ВГС. Полученные данные подтверждают актуальность своевременного молекулярного тестирования на ВГС, а также

необходимость комплексной оценки состояния пациента до начала антиретровирусной терапии для оптимизации дальнейшего наблюдения.

Заключение. Проведённое исследование позволило установить частоту активной инфекции вируса гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Обнаружение РНК ВГС у 12,7% обследованных свидетельствует о значительной распространённости коинфекции в данной когорте, несмотря на относительно раннюю стадию ВИЧ-инфекции у большинства пациентов.

Анализ клинико-лабораторных параметров выявил гетерогенность иммунного и вирусологического ста-

туса пациентов с коинфекцией, что свидетельствует о разнообразии течения заболевания и указывает на необходимость дифференцированного подхода к оценке состояния и ведению таких пациентов. Преобладание мужчин, гетеросексуальный путь передачи ВИЧ и вариабельность показателей вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов отражают эпидемиологические и клинические особенности популяции, находящейся в фокусе настоящего исследования.

Полученные результаты подчёркивают актуальность раннего выявления коинфекции ВГС и обосновывают целесообразность совершенствования существующих алгоритмов комплексного обследования ВИЧ-инфицированных до начала АРВТ. Внедрение молекулярной диагностики ВГС в качестве обязательного этапа скрининга позволит обеспечить ранее выявление, что будет способствовать точной стратификации пациентов по рискам и, в перспективе, снижению неблагоприятных клинических исходов за счёт своевременного и персонализированного подхода к терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):797-808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26922272.
- <https://liverfoundation.org/liver-diseases/viral-hepatitis/hcv-hiv-coinfection/>.
- Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207 Suppl 1(Suppl 1):S13-8. doi: 10.1093/infdis/jis926. PMID: 23390300; PMCID: PMC3611768.
- Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 15;63 Suppl 1(Suppl 1):S3-S11. doi: 10.1093/cid/ciw219. PMID: 27363438; PMCID: PMC4928450.
- Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach Geneva: World Health Organization; 2021 Jul.
- Dunn R, Musabaev E, Razavi H, Sadirova S, Bakieva S, Razavi-Shearer K, Brigida K, Kamili S, Averhoff F, Nasrullah M. Progress Toward Hepatitis B and Hepatitis C Elimination Using a Catalytic Funding Model - Tashkent, Uzbekistan, December 6, 2019-March 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 28;69(34):1161-1165. doi: 10.15585/mmwr.mm6934a3. PMID: 32853186; PMCID: PMC7451973.

SUMMARY
FREQUENCY OF HIV DETECTION
AMONG NAIVE HIV-INFECTED
PEOPLE

Kazakova Evgeniya Ivanovna¹,
 Ibadullaeva Nargiz Sapievna¹,
 Yuldashev Temur-Malik
 Qahramanovich²

¹*Research Institute of Virology of the
 Republican Specialized Scientific and
 Practical Medical Center of Epidemiology,
 Microbiology, Infectious and Parasitic
 Diseases*

²*Republican AIDS Center
dr.kazakova.evg@gmail.com*

Key words: HIV, viral hepatitis C, coinfection, PCR diagnostics, detection rate.

This study presents an investigation aimed at determining the prevalence of hepatitis C virus (HCV) among HIV-infected patients who had not received antiretroviral therapy (ART). A total of 102 plasma samples were tested using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), and HCV RNA was detected in 13 cases (12.7%), indicating active infection. The findings highlight the importance of mandatory HCV screening prior to the initiation of ART to enable timely identification of coinfection and appropriate adjustment of treatment strategies.

REZUME
OIV BILAN KASALLANGAN NAIV
SHAXSLAR ORASIDA VGC NI
ANIQLASH CHASTOTASI

Kazakova Yevgeniya Ivanovna¹,
 Ibadullayeva Nargiz Sapievna¹,
 Yuldashev Temur-Malik
 Qahramanovich²

¹*Respublika ixtisoslashtirilgan
 epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va
 parazitar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyat
 markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot
 instituti*

²*Respublika OITSga qarshi kurashish
 markazi
dr.kazakova.evg@gmail.com*

Kalit so'zlar: OIV, virusli hepatit C, koinfektsiya, PZR tashxisoti, aniqlash chastotasi.

Ushbu maqolada antiretrovirus davosini olmagan OIV bilan kasallangan bemorlarda hepatit C virusini aniqlash chastotasini o'rganishga qaratilgan tadqiqot bayon etiladi. QT-PZR yordamida jami 102 ta qon plazmasi namunalari tekshirildi va 13 ta (12,7%) holatda hepatit C virusi RNKsi musbat bo'lib, bu faol infektsiyadan dalolat beradi. Tadqiqot natijalari koinfektsiyani o'z vaqtida aniqlash va davolash strategiyasini korrektsiya qilish uchun ARVTni boshlashdan oldin VGC uchun skrining zarurligini ko'rsatadi.

УДК: 616.98:612.015.3-053.2/.6

OIV-MUSBAT BOLALARDA MAKRO- VA MIKROELEMENTLAR MIQDORINING O'ZGARISHI: YOSHGA XOS HUSUSIYATLARI VA DINAMIK TAHLILI

^{1,2}Karimov Doniyor Alisher o'g'li, ³Akhmedjanova Zulfiya Ismailovna,
¹Ayupova Shahnoza Tokhirjon qizi, ¹Ahmedova Oydin Anvarovna

¹Toshkent davlat tibbiyat universiteti,

²Markaziy Osiyo Universiteti,

³O'zbekiston Respublikasi fanlar akademiyasining
Immunologiya va inson genomikasi instituti

d.karimov@centralasian.uz

Kalit so'zlar: OIV (odam immunitet tanqisligi virusi), makroelementlar, mikroelementlar, CD4 hujayralar, antiretrovirus terapiya, selen, kalsiy, temir.

Kirish. Markaziy Osiyoda OIV (odam immunitet tanqisligi virusi) tarqalishi so'nggi yillarda o'sishda davom etmoqda. 2023-yilda mintaqada 140 000 ta yangi OIV infeksiyasi holati qayd etilgan bo'lib, ularning 93 foizi Rossiya, Ukraina, O'zbekiston va Qozog'iston hududlariga to'g'ri keladi [1]. O'zbekistonda 2022-yilgi ma'lumotlarga ko'ra, mamlakatda 45 000 dan 58 000 gacha OIV bilan yashovchi shaxs mavjudligini tasdiqlagan. Har yili yangi aniqlanayotgan holatlar soni taxminan 3800–4200 ni tashkil qiladi. Infeksiyaning asosiy yuqish yo'li jinsiy aloqa orqali sodir bo'ladi, biroq in'ektsion giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchi shaxslar orasida tarqalish darajasi 30 foizchani tashkil etadi [1]. Makro- va mikroelementlar inson organizmining normal faoliyatini ta'minlashda muhim ro'l o'ynaydi. OIV-infeksiyasi kabi surunkali kasalliklar bemorlarning nutritiv holatiga jiddiy

ta'sir ko'rsatadi [3]. Ayniqsa, makro- va mikroelementlar miqdorining kamayishi salomatlik uchun ahamiyatli bo'lishi mumkin. Bemorlar sochidagi makro- va mikroelementlar darajasidagi o'zgarishlar kasallikning rivojlanishi va davolash jarayonini baholashda muhim axborot manbai bo'lib xizmat qiladi [5]. Shu sababli ushbu maqolada OIV-infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarning sochidagi makro- va mikroelementlar darajasi, ularning o'zgarishi va bu o'zgarishlarning organizmga ta'siri haqidagi ilmiy izlanishlar tahlil qilinadi. Kalsiy, magniy, kaliy va natriy kabi makroelementlar organizmda katta miqdorda mavjud bo'lib, ularning soch tarkibidagi darajasi turli omillarga bog'liq. OIV-infeksiyasi yoki boshqa surunkali kasalliklar ushbu elementlar darajasini pasaytirishi mumkin [4, 6].

Tadqiqot maqsadi. OIV-infeksiyasi (odam immunitet tanqisligi virusi) bi-

lan kasallangan bemorlarda makro va mikroelementlar miqdorining o'ziga xos xususiyatlarini o'rganish, ularning organizmdagi kontsentratsiya darajalarini aniqlash va aniqlangan o'zgarishlarning immun holatga, kasallikning klinik kechishiga va olib borilayotgan terapiya samaradorligiga ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot uchun Respublika OITSga qarshi kurash markazida davolanayotgan 48 nafar OIV-musbат bolalarda 2022-yilning sentyabr oyidan dekabr oyigacha tadqiqot olib borildi. O'rtacha yosh $14,7 \pm 8,2$ yoshni tashkil etdi. Ulardan 28 nafari qiz bolalar, 20 nafari esa o'g'il bolalarni tashkil etdi. Tadqiqot ob'ekti sifatida bolalarning ensa sohasidan olingan soch tolalari ishlatilgan. Analizga 2 hafta qolganida ishtirokchilarga selen yoki rux saqlovchi shampunlar ishlatmaslik tavsiya etildi (Atom energiyasi xalqaro agentligi tavsiyalariga muvofiq). Soch namunalari qog'ozga o'ralib, laboratoriyaga yuborildi. Soch tarkibidagi elementlarni aniqlash uchun neytron-aktivatsion tahlil usuli qo'llanilgan bo'lib, u juda yuqori aniqlik bilan ko'p miqdordagi elementlarni aniqlash imkonini beradi. Neytronlar manbai sifatida O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Yadro fizikasi institutining VVR-SM yadro reaktori qo'llanildi. Ayrim elementlarni aniqlash chegarasi 1 ng/g darajasiga yetadi. Baholangan elementlar qatoriga kalsiy (Ca), magniy (Mg), natriy (Na), kaliy (K), selen (Se), rux (Zn), temir (Fe), mis (Cu), xlor (Cl), simob (Hg), uran (U), oltin (Au), kobalt (Co) va boshqalar kiritilgan. Statistik tahlillar "OriginPro" dasturiy ta'minoti yordamida bajarildi. Hisob-kitoblar da-

vomida o'rtacha qiymat (M), standart xato (m), St'yudentning t-kriteriyasi va p-qiymatlari aniqlandi. Tadqiqot natijalari statistik jihatdan ishonchli deb baholandi, agar $p < 0,05$ bo'lsa, bu farqlar ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar va muhokama. Olib borilgan tadqiqot natijalari OIV (odam immunitet tanqisligi virusi) bilan yashovchi bolalarda makro va mikroelementlar balansining sezilarli buzilishlar bilan kechishini ko'rsatdi. Ayniqsa, xlor (Cl), kalsiy (Ca), selen (Se) kabi elementlar miqdorining pasayishi statistik jihatdan ishonchli ($p < 0,05$) bo'lib, bu elementlarning OIV-infeksiyasi patogenezi va immun javobdagi ro'liga aloqadorligini ko'rsatadi [2, 13]. Jinsga qarab tahlil qilinganda, o'g'il bolalarda Cl, Ca va Se darajasining keskin kamaygani, qiz bolalarda esa Ca darajasining sezilarli ortgani va Hg (simob) miqdorining kamaygani aniqlandi. Bu farqlar jinsiy gormonal fon va metabolik xususiyatlarning farqliligi bilan izohlanadi [10]. Yosh oraliq'ida solishtirma tahlil shuni ko'rsatdiki, 10–14 yoshdagи bolalarda Cl va Ca darajalari OIV-manfiy guruhga nisbatan ancha past bo'lsa, 15–19 yoshli OIV-musbат bemorlarda esa Ca, Cr (xrom) va Se darajasidagi farqlar kuzatildi. Bu esa OIV infeksiyasining o'sish jarayonida elementlar almashinuviga bo'lgan ta'sirini yoshga bog'liq xususiyatlarga ega ekanini anglatadi [6, 14]. Uch oylik dinamik tahlil esa Ca, Cu (mis), Ag (kumush) va U (uran) miqdorining oshganini, Fe (temir), Mn (marganets), Zn (rux) va Se darajalari esa kamayganini ko'rsatdi. Ayniqsa, Zn va Se kabi immunomodulyator mikroelementlarning kamayishi virus replikatsiyasi va immun zaiflik

holatlarini kuchaytirishi mumkin [11, 15]. Bu o'zgarishlarning asosiy sabablari sifatida quyidagilar ko'rsatib o'tiladi: OIV infeksiyasi fonida organizmda oksidlovchi stressning kuchayishi; Antiretrovirus terapiyaning metabolik yon ta'sirlari; Ovqatlanish yetishmovchiligi va ichki yallig'lanish reaksiyalari. Olin-gan natijalar avvalgi ilmiy manbalarda qayd etilgan natijalar bilan muvofiqdir. Masalan, E.I. Studenikina (2020) OIV-in-feksiyasi bilan kasallangan bolalarda temir va rux yetishmovchiligi anemiya-ning rivojlanishiga olib kelishini qayd

etgan [2]. Shuningdek, JSST (2003) ma'lumotlariga ko'ra, selen darajasining pasayishi virus yuklamasi va CD4+ lim-fotsitlar kamayishi bilan bevosita bog'liq [7]. Shuni ta'kidlash joizki, soch namunalari asosidagi mikroelement tahlili bemorlarning uzoq muddatli metabolik holatini baholashda an'anaviy qon tah-liliga qaraganda kengroq ma'lumot be-radi [9]. Bu yondashuv nafaqat diagnostika, balki rehabilitatsiya va ovqatlanishni rejalahshtirishda ham muhim vosita bo'li-shi mumkin.

1-jadval

OIV-manfiy va OIV-musbat o'g'il bolalarning sochidagi elementlar (mkg/g)

Element	OIV-manfiy ($M \pm m$)	OIV-musbat ($M \pm m$)	p-qiymat
Cl	2241,67±285,02	1372,71±224,33	0,026
Ca	396,67±58,29	1052,76±260,70	0,023
Se	0,56±0,03	0,43±0,03	0,004

2-jadval

OIV-manfiy va OIV-musbat qiz bolalar sochidagi elementlar (mkg/g)

Element	OIV-manfiy ($M \pm m$)	OIV-musbat ($M \pm m$)	p-qiymat
Ca	603,75±146,88	1393,23±227,40	0,006
Hg	0,09±0,02	0,04±0,01	0,029

3-jadval

OIV-musbat bolalarda 3 oy davomida o'zgarishlar

Element	1-tahlil ($M \pm m$)	2-tahlil ($M \pm m$)	p
Cu	9,17±0,77	14,70±1,23	<0,05
Zn	195,34±10,75	160,95±6,12	<0,05
Fe	20,01±2,31	13,89±0,75	<0,05
Mn	0,71±0,11	0,39±0,05	<0,05
Se	0,41±0,03	0,30±0,03	<0,05

Xulosa: Tadqiqot natijalari OIV-infeksiyasi fonida mineral moddalar muvozanatida jiddiy o'zgarishlar mavjudligini ko'rsatdi. Ayniqsa, selen, kalsiy, temir va marganes darajalari sezilarli o'zgarishga uchragan. Shuningdek, soch tahlili orqali bu o'zgarishlar uzoq mud-

datli monitoring uchun ishonchli indikator hisoblanadi. Shunga ko'ra, OIV-musbat bolalarda makro- va mikroelementlar monitoringini doimiy olib borish, terapiya samaradorligini oshirishga xizmat qiladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. ВОЗ. Глобальный отчет по СПИДу 2023. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2023. 350 с.
2. Макарова Н.М., Попов А.В. Биохимические особенности микроэлементного обмена у детей с ВИЧ. // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, №2. – С. 89–94.
3. Sempos C.T., Taylor P.R. Micronutrients and HIV disease: a review. // Nutritional Reviews. – 2020. – Vol. 78, No. 6. – Р. 46–53.
4. Громова О.А., Дмитриева Л.А. Микроэлементозы в педиатрической практике. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 192 с.
5. Fawzi W.W., Msamanga G.I. Micronutrients and HIV/AIDS. // American Journal of Clinical Nutrition. – 2020. – Vol. 89, No. 6. – Р. 171–179.
6. Ашрафян Л.А., Копанева С.Г. Нарушения микроэлементного статуса при хронических инфекциях. // Инфекционные болезни. – 2022. – №3. – С. 33–38.
7. World Health Organization. Nutrient Requirements for People Living with HIV/AIDS. Geneva: WHO, 2021. 82 p.
8. Bisson G.P., Frank I. Management of HIV infection in children. // New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381, No. 18. – Р. 1761–1771.
9. Жукова А.В., Беляева И.Н. Макро- и микроэлементы в клинической практике. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 160 с.
10. Купрейшен А.Б., Орлова Е.Ю. Особенности питания у детей с ВИЧ-инфекцией. // Педиатрия. – 2021. – №4. – С. 53–57.
11. Briend A., Collins S. Zinc deficiency in HIV-infected children. // Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Vol. 4, No. 1. – Р. 19–25.
12. Государственный доклад о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Российской Федерации в 2022 году. – М.: Роспотребнадзор, 2023. – 240 с.
13. Шишкина И.М., Сергеев Ю.А. Роль селена и цинка в иммунном ответе. // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, №5. – С. 27–32.
14. Bailey R.L., West K.P., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2021. – Vol. 66. – Р. 22–33.
15. Калинина Н.А., Сивцева И.В. Нарушения обмена кальция и магния у детей с иммунодефицитом. // Медицинская иммунология. – 2020. – №6. – С. 45–49.

РЕЗЮМЕ
**ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МАКРО-
 И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ВИЧ-
 ПОЗИТИВНЫХ ДЕТЕЙ: ВОЗРАСТНЫЕ
 ОСОБЕННОСТИ И ДИНАМИЧЕСКИЙ
 АНАЛИЗ**

^{1,2}Каримов Дониёр Алишер угли,
³Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна,
¹Аюпова Шахноза Тохиржон кизи,
¹Ахмедова Ойдин Анваровна

¹Ташкентский государственный
 медицинский университет,
²Среднеазиатский университет,
³Институт иммунологии и геномики
 человека АН РУз

d.karimov@centralasian.uz

Ключевые слова: ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), макроэлементы, микроэлементы, СД4 клетки, антиретровирусная терапия, селен, кальций, железо.

Настоящее исследование посвящено оценке уровней макро- и микроэлементов в волосах детей, живущих с ВИЧ, и их влияния на иммунный статус и клиническое течение заболевания. В исследование были включены 48 пациентов, проходивших лечение в Республиканском центре по борьбе со СПИДом. Концентрации кальция (Ca), магния (Mg), цинка (Zn), железа (Fe), селена (Se) и других элементов в волосах определялись методом нейтронно-активационного анализа. У ВИЧ-положительных детей были выявлены достоверно более низкие уровни хлора, кальция и селена по сравнению с ВИЧ-отрицательной группой. Также отмечены возрастные различия в показателях минерального обмена. Повторные исследования, проведённые через три месяца, показали динамические изменения микроэлементного статуса. Таким образом, у детей с ВИЧ-инфекцией наблюдаются нарушения минерального обмена, что требует регулярного мониторинга и индивидуального подхода к питанию и терапии.

SUMMARY
**CHANGES IN MACRO- AND
 MICROELEMENT CONTENT IN HIV-
 POSITIVE CHILDREN: AGE-SPECIFIC
 CHARACTERISTICS AND DYNAMIC
 ANALYSIS**

^{1,2}Karimov Doniyor Alisher o'g'li,
³Akhmedjanova Zulfiya Ismailovna,
¹Ayupova Shahnoza Tokhirjon qizi,
¹Ahmedova Oydin Anvarovna

¹Tashkent State Medical University,
²Central Asian University,
³Institute of Immunology and Human
 Genomics of Academy of Sciences of the
 Republic of Uzbekistan

d.karimov@centralasian.uz

Key words: HIV (human immunodeficiency virus), macroelements, microelements, CD4 cells, antiretroviral therapy, selenium, calcium, iron.

This study examines the concentrations of macro- and microelements in the hair of HIV-positive children and evaluates their impact on immune status and disease progression. A total of 48 patients receiving treatment at the Republican AIDS Center participated in the study. Levels of calcium, magnesium, zinc, iron, selenium, and other elements were analyzed using neutron activation analysis (NAA). Significant differences were found between HIV-positive and HIV-negative children, particularly in the levels of chlorine, calcium, and selenium. Age-related differences in mineral composition were also identified. A dynamic 3-month follow-up revealed marked fluctuations in several elements, including a decrease in iron, zinc, selenium, and manganese, and an increase in calcium, copper, and silver. These findings suggest that HIV-infection affects mineral metabolism in children and highlight the importance of individualized nutritional strategies and regular monitoring of micro-elemental status in pediatric HIV care to support immune function and improve treatment outcomes.

UDK: 616.98-091.8; 614.4

BLASTOTSISTOZNING EPIDEMIOLOGIK XUSUSIYATLARI VA KLINIK KECHISH VARIANTLARI

(Adabiyotlar sharhi)

**Karimova Mavluda Turabdjanovna, Anvarov Jaxongir Abralovich,
Tursunboev Qurbon Ro'ziboy o'g'li**

Toshkent davlat tibbiyat universiteti, Toshkent, O'zbekiston

tmainfection@mail.ru

Blastotsistoz dunyo bo'ylab keng tarqalgan ichak protozoy kasalliklaridan biri bo'lib, ayniqsa rivojlanayotgan mamlakatlarda sanitariya-gigiena sharoitlarining yetarli emasligi tufayli yuqori darajada uchraydi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, bu protozoy infeksiyasi aholining katta qismini qamrab olgan, lekin ko'p hollarda klinik simptomlarsiz kechadi [1]. Yevropa va Amerika qit'alaridagi ba'zi tadqiqotlar, *Blastocystis hominis* infeksiyasinining asimptomatik holatlarda ham yuqori darajada tarqalishini ko'rsatmoqda [2].

Blastocystis spp. – bu insonlar va hayvonlarda uchraydigan keng tarqalgan bir hujayrali ichak parazitidir. Uning yuqori darajada tarqalganligiga qaramay, *Blastocystis hominis* ning patogenezdagi roli hanuzgacha ilmiy munozaralar mavzusi bo'lib qolmoqda. Ayrim tadqiqotchilar uni bezarar saprofit deb hisoblasalar, boshqalar esa uning ichakkagi ko'pgina buzilishlari bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ta'kidlashmoqda [3].

Blastotsistoz (*Blastocystis hominis*) insonning ichak parazitar infeksiyalari dan biri bo'lib, turli mintaqalarda tarqalgan va ba'zi hollarda klinik ahamiyatga ega infeksiya sifatida namoyon bo'ladi.

Odatda sanitariya sharoitlari yetarlicha emas bo'lgan mintaqalarda keng tarqalgan, ammo rivojlangan mamlakatlarda ham uchrab turadi.

Qo'zg'atuvchining bir nechta morfologik shakllari mavjud. Blastotsistalar tashqi ko'rinishi, kattaligi, morfologik shakliga qarab bir necha turlarga taqsimlanadi: vakuola, amebasimon, granulyar va sista ko'rinishidagi shakllari yaxshi o'rganilgan.

- Vakuolyar shakli: eng ko'p uchraydigan shakl bo'lib, bu shaklda markaziy vakuola va uni o'rabi turgan sitoplazmada 1–6 ta yadro bo'ladi. Odatda paraziting ushbu shakli simptomsiz tashuvchilardan ajratib olinadi.

- Granulyar shakl: 1 dan 4 ta yadroni o'z ichiga oladi, o'lchami. Unda metabolik, reproduktiv va lipid granulalar mavjud bo'ladi.

- Amyobasimon shakli: bu shaklining o'lchami taxminan 10 mkm bo'lib, juda kam aniqlanadi. Bu shaklda markaziy tana bo'lmaydi, lekin 1 yoki 2 ta sekin harakatlanuvchi psevdopodiyaga ega.

- Sista shakli: o'lchami 3–5 mkm bo'lib, tashqi muxitga shu ko'rinishda tarqaladi, bu shakli xlorli dezinfeksiyalovchi suyuqlilarga bi muncha chidamli

va past pH muhitda barqaror saqlanadi [4].

Blastocystis spp. genetik jihatdan xilma-xil bo'lib, hozirgi kunda 17 ga yaqin subtiplari (ST) aniqlangan [5]. Insonlarda eng ko'p uchraydigan subtiplar – ST1–ST7 bo'lib, ularning tarqalishi quyidagicha: ST1–ST4: insonlarda keng tarqalgan. ST5: asosan cho'chqalarda uchraydi, lekin insonlarda ham kamdan-kam hollarda aniqlangan, va albatta insonlarda ham kasallik chaqirishi mumkin. ST6 va ST7: qushlarda keng tarqalgan, insonlarda kam uchraydi. ST8: ko'proq maymunlarda aniqlangan. ST9 va ST12: insonlarda kam uchraydi, zoonoz xarakterga ega [6].

Xitoy, Turkiya va Eronda o'tkazilgan tadqiqotlarda ST3 subtipi qolganlarga nisbatan dominant ekanli aniqlangan. Xitoyda Mei et al., 2022 o'tkazgan tadqiqotda aniqlangan *Blastocystis spp.* ni ST3 subtipi 63,22% tashkil etgan [7]. Aydemir et al., 2024 o'tkazgan tadqiqotda esa ST3, ST1 va ST2 subtiplari boshqa subtiplarga nisbatan ishonarli darajada ko'p aniqlangan [8]. Eronda Khoshnood et al., 2015 va Salehi et al., 2021 o'tkazgan tadqiqotda Eronning shimoli-sharqiy hududlarida *Blastocystis* subtiplari orasida ST3 ustunlik qilgan bo'lsa, mammakatning janubi-g'arbiy mintaqalarida esa ST4 eng ko'p uchraydigan subtip sifatida qayd etilgan [9].

Blastocystis hominis infeksiyasi inson va hayvonlar orqali tarqaladi. Asosiy yuqish manbalari sifatida ifloslangan suv, oziq-ovqat mahsulotlari va shaxsiy gigiena qoidalariga rioya qilmaslik ko'rsatiladi [10]. Ba'zi tadqiqotlar blastotsizning yuqishi uchun zoonoz manbalarning ahamiyatini ta'kidlaydi,

chunki hayvonlar ham bu parazitning tashuvchisi bo'lishi mumkin [5].

Epidemiologik tadqiqotlardan ma'lumki, infeksiyaning tarqalishi yosh, immun tizim holati va gigiena shartlariga bog'liq. Bolalar va immuniteti susaygan shaxslarda blastotsistoz ko'proq klinik ahamiyatga ega bo'ladi [6]. Bir qator tadqiqotlarda erkaklar ayollarga nisbatan ko'p kasallanishi aniqlangan. Shuningdek, tadqiqotlarda past ta'lim darajasini va muayyan turdag'i kasb faoliyatlari blastotsistoz infeksiyasi yuqori ko'rsatkichlari bilan bog'liq deb topilgan [11].

Blastotsizning klinik ko'rinishi har xil bo'lishi mumkin. Kasallik yuqqan hollarda insonni birinchi navbatda hazm tizimi faoliyatining buzilishi bilan bog'liq bo'lgan alomatlar – qorinda og'riq, ich ketishi, ko'ngil aynishi, quşish, qorining dam bo'lishi va tana vaznining kamayishi, teridagi o'zgarishlar va organizmning zaharlanishiga xos alomatlardan namoyon bo'ladi. Kasallikning asosiy simptomlari qorinda og'riq, ichning suyuq ketishi (diareya), ko'ngil aynishi va qayt qilish. Simptomlar kasallik o'tkir kechganida 1-11 kun oralig'ida davom etadi, o'tkir osti shaklida 3-4 xaftagacha davom etadi, surunkali shaklida esa kasallik belgilari 3 oydan 1 yilgacha davom etishi mumkin. Ko'pchilik hollarda infeksiya asimptomatik kechadi. **Ko'pgina tadqiqotlar kasallikning asosiy belgilari sifatida qorinda og'riq, ich ketishi (diareya), meteorizm, ko'ngil aynish va qayt qilish kabi kasallik belgilarini bayon qilishgan. Ich ketish o'tkir yoki surunkali va davriy xarakterga ega bo'lishi mumkin, masalan Amoak, S., & Soldera, J. (2024) o'tkazgan klinik tadqiqotda [12].**

Blastocystis hominis ichak ta'sirlanish sindromiga — ayniqsa, infeksiyadan so'ng rivojlanadigan ichak ta'sirlanish sindromi (post-infectious Irritable Syndrome) bilan bog'liq deb hisoblanadi. Unga mansub ba'zi turlari (subtiplari) ichakdagi mikrobiom disbalansi (disbioz) rivojlanishiga va ichak shilliq qavatida yallig'lanish jarayonlari rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin [13, 14, 15, 16].

Qorin og'rig'i spazmli xarakterga ega bo'lib, og'riq qarinning pastki qismida seziladi. Turkiyalik Beyhan et al., 2015 o'tkazgan tadqiqotda *Blastocystis hominis* chaqirgan infeksiyada qorinda og'riq 27.3% bemorlarda aniqlangan bo'lsa, o'tkir diareya 19.6% bemorlarda kuzatilgan. Yuqoridagi simptomlar bilan birga isitma chiqishi, anal sohasida qichishish yoki achishish xissi, ko'ngil aynishi va ishtaxasizlik kabi belgilar 70.2% bemorlarda kuzatilgan [15, 17].

Ayrim tadqiqotchilar esa aksincha bemorlarda ich qotishi va meteorizm belgilari to'g'risida ma'lumot berib o'tganlar. Bu balki ichak funksiyasining buzilishi tufayli kuzatilishi mumkin [18]. Bir qator tadqiqotchilar kasallikdan so'ng uzoq vaqtgacha **asteniya va charchoq** qolishi haqida ma'lumot bergen

[13, 15, 17].

Antonelli et al. keltirgan klinik holat sharhida blastotsistoz aniqlangan 10 yoshli bemorda qorinda og'riq, suvsimon suyuq diareya, ishtaxasizlik, ko'ngil aynishi va qayt qilish kabi simptomlar bilan birgalikda rektal qon ketish ham kuzatilgani haqida ma'lumot bergen. Bu bemorda kasallik ich ketishi va isitma bilan boshlangan. Klinikada najas namunasida *B. Hominis* topilgan va kas-

allik metronidazol bilan samarali davolangan [19].

Ba'zi tadqiqotlar *Blastocystis hominis* infeksiyasining insonning ichak mikrobiotasiga ta'sir qilishi va ba'zi hollarda ichki yallig'lanish jarayonlari bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi [6].

Blastocystis spp. yuqqanligini laborator tashxislashda najas mikroskopiyasi asosiy usul hisoblanib, zamonaviy tekshirish usullaridan immunologik va molekulyar-biologik usullar keng qo'llanilmoxda. Hozirda parazitar invaziyalarni tashxislashda formalin-efirli cho'ktirish orqali boyitish usuli ham amaliyatga kirtilgan [20]. Kultural usul orqali parazitoplarni aniqlashda turli ozuqa muhitlaridan foydalilaniladi. Immunologik va virusologik tekshiruv usullari bugungi kunda amaliyatda keng qo'llanilayotgan zamonaviy laborator tekshiruv usullaridan bo'lib hisoblanadi.

Blastotsistoz tashxisi odatda najas tahlili orqali amalgalashadi. Yangi molekulyar usullar, xususan polimeraza zanjirli reaksiysi PSR (polimerazali zanjirli reaksiya), infeksiyaning aniqlanish samaradorligini oshirgan. Bemor najaсидан таъyorlangan surtma namunalari ushbu kasallikning standart va umum-qabul qilingan tashxisot usullaridan biri hisoblanadi. Tashxisotda kultural usul ham qo'llaniladi, biroq ushbu usulning samaradorligi ko'p hollarda laboratoriyaning material-texnik ta'minoti va namuna olish texnikasiga bog'liq bo'lib, yuqori natija yoki yolg'on salbiy natija berishi mumkin [21].

Blastotsistoz dunyo bo'ylab keng tarqalgan parazitar infeksiya bo'lib, asosan sanitariya sharoitlari yomon bo'lgan

mamlakatlarda kuzatiladi. Blastocystis hominis turining turli subtiplari bor, ularning tarqalishi mintaqalarga qarab farq qiladi. Infeksiya asosan ifloslangan suv va oziq-ovqat orqali yuqadi.

Blastotsistozning klinik ko'rinishlari turli xil bo'lib, asosiy simptomlar orasida qorin og'rig'i, ich ketishi (diareya),

ko'ngil aynishi va qayt qilish, meteorizm va ishtaxasizlik kabi belgilar mavjud. Kasallikning o'tkir shakli bir necha kundan bir necha haftagacha davom etishi mumkin, surunkali shaklida esa belgilar uzoq muddat davom etishi mumkin. Diagnostika asosan najas tahlili va PSR usullari orqali amalga oshiriladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

- WHO. (2021). World Health Organization - Parasites: *Blastocystis* spp.
- Tan, K. S. W. (2008). New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*, 21(4), 639–665.
- Coyle, C.M.; Varughese, J.; Weiss, L.M.; Tanowitz, H.B. *Blastocystis: To treat or not to treat*. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2012, 54, 105–110.
- Aykur M, Malatyali E, Demirel F, et al. *Blastocystis: A Mysterious Member of the Gut Microbiome*. *Microorganisms*. 2024;12(3):461. Published 2024 Feb 24. doi:10.3390/microorganisms12030461
- Cian, A., El Safadi, D., Osman, M., et al. (2017). Molecular epidemiology of *Blastocystis* sp. in various animal groups and evaluation of potential zoonotic risk. *PLoS ONE*, 12(4), e0169659.
- Scanlan, P. D., & Stensvold, C. R. (2013). *Blastocystis: getting to grips with our guileful guest*. *Trends in Parasitology*, 29(11), 523-529.
- Mei, X., Su, C., Wang, W., Zhang, B., Wei, L. & Zhang, Z. et al. (2023) Molecular prevalence and subtypes distribution of *Blastocystis* sp. among outpatients and inpatients in north and south areas of Henan Province, China. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 70, e12960.
- Aydemir, S., Barlık, F., YÜREKTÜRK, Ş., Saygin, M., Ünlü, A. H., Ekiçi, A., & Yilmaz, H. (2024). Prevalence of *Blastocystis* infection in humans in Türkiye: a systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 106876.
- Salehi M, Mardaneh J, Niazkar HR, et al. Prevalence and Subtype Analysis of *Blastocystis hominis* Isolated from Patients in the Northeast of Iran. *J Parasitol Res.* 2021;2021:8821885. Published 2021 Jan 13. doi:10.1155/2021/8821885
- Stensvold, C.R.; Tan, K.S.W.; Clark, C.G. *Blastocystis*. *Trends Parasitol.* 2020, 36, 315–316. [Google Scholar] [CrossRef]
- Rudzińska, M., & Sikorska, K. (2023). Epidemiology of *Blastocystis* Infection: A Review of Data from Poland in Relation to Other Reports. *Pathogens*, 12(8), 1050. <https://doi.org/10.3390/pathogens12081050>
- Amoak, S., & Soldera, J. (2024). *Blastocystis hominis* as a cause of chronic diarrhea in low-resource settings: A systematic review. *World Journal of Meta-Analysis*. <https://doi.org/10.13105/wjma.v12.i3.95631>
- Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(4), 639–665.

- vance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(4):639-665. doi:10.1128/CMR.00022-08.
14. Andersen LO, Stensvold CR. Blastocystis in Health and Disease: Are We Moving from a Clinical to a Public Health Perspective?. J Clin Microbiol. 2016;54(3):524-528. doi:10.1128/JCM.02520-15
 15. Aykur, M., Malatyali, E., Demirel, F., Cömert-Koçak, B., Gentekaki, E., Tsaousis, A. D., & Dogruman-Al, F. (2024). Blastocystis: A Mysterious Member of the Gut Microbiome. Microorganisms, 12. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030461>
 16. Yakoob, J., et al. (2010). Irritable bowel syndrome: in search of an etiology: role of *Blastocystis hominis*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 82(2), 301-305.;
 17. Beyhan, Y. E., Yilmaz, H., Taş Cengiz, Z., & Ekici, A. (2015). Clinical significance and prevalence of *Blastocystis hominis* in Van, Turkey. Saudi Medical Journal, 36(9), 1118–1121. <https://doi.org/10.15537/SMJ.2015.9.12444>
 18. Ustun, S., & Turgay, N. (2006). *Blastocystis hominis* and bowel diseases. Acta Parasitologica Turcica, 30(1), 72–76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17106862/>
 19. Antonelli, F., Cantelli, L., De Maddi, F., & Lamba, M. (1996). *Blastocystis hominis* infection: a case report. MINERVA Pediatrica, 48(12), 571–573. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091775>
 20. Малеев В. В., Токмалаев А. К., Кожевникова Г. М. и др. Клинические формы, диагностика и лечение инфекции, вызванной *Blastocystis* species // Терапевтический архив. - №11, - 2020. - С. 86-90.
 21. Stensvold, C. R., Lewis, H. C., Hammerum, A. M., Porsbo, L. J., Nielsen, S. S., Olsen, K. E., ... & Mølbak, K. (2011). *Blastocystis*: unravelling potential risk factors and clinical significance of a common but neglected parasite. Epidemiology & Infection, 139(7), 1057-1072.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF BLASTOCYSTOSIS (Literature review)

**Karimova Mavluda Turabdjanovna, Anvarov Jakhongir Abralovich,
Tursunboyev Qurbon Ruziboy ugli**

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

tmainfection@mail.ru

Keywords: *Blastocystosis*, *Blastocystis hominis*, infection, subtypes, epidemiology, clinical presentation, diagnosis.

According to the World Health Organization, *Blastocystis hominis* infection often occurs asymptotically. Various studies have debated the pathogenic role of *Blastocystis*, with some researchers regarding it as a harmless saprophyte, while

others suggest a potential association with intestinal disorders. Transmission mainly occurs through contaminated water, food, and poor hygiene practices. Clinical manifestations of blastocystosis may include abdominal pain, diarrhea, flatulence, and nausea, although many cases remain asymptomatic. Diagnosis

is typically based on stool analysis, and advanced molecular techniques, including PCR, have enhanced diagnostic accuracy. Ongoing epidemiological research and improvements in diagnostic methods contribute to more accurate detection and effective treatment of the infection.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БЛАСТОЦИСТОЗА

(Обзор литературы)

**Каримова Мавлуда Турабджановна, Анваров Жахонгир Абрагович,
Турсунбоев Курбон Рузибой угли**

Ташкентский государственный медицинский университет,
Ташкент, Узбекистан

tmainfection@mail.ru

Ключевые слова: бластоцистоз, *Blastocystis hominis*, инфекция, субтипы, эпидемиология, клинические проявления, диагностика.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, инфекция *Blastocystis hominis* часто протекает бессимптомно. Патогенность *Blastocystis hominis* остаётся предметом научных дискуссий: одни исследователи рассматривают его как безвредный сапрофит, тогда как другие связывают его с развитием кишечных расстройств.

Основные факторы передачи — загрязнённая вода, пищевые продукты и несоблюдение правил личной гигиены. Клинические проявления бласто-

цистоза могут включать боль в животе, диарею, метеоризм и тошноту, однако в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно. Диагностика обычно основана на анализе кала, при этом внедрение современных молекулярных методов, включая ПЦР, повысило точность выявления инфекции. Эпидемиологические исследования и совершенствование диагностических подходов способствуют более точному выявлению и эффективному лечению бластоцистоза.

УДК 616.988.55-053.2.1

INFEKSION MONONUKLEOZ BILAN KASALLANGAN BOLALARDA SITOKIN STATUS HOLATI

Keldiyorova Zilola Doniyorovna

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti

keldiyorova.zilola@bsmi.uz

Kalit so'zlar: sitokinlar, infekzion mononukleoz

Dolzarbliyi. Ma'lumki, immunotsitokinlar organizmning himoya reaksiyalarini shakllantirish va tartibga solishda ishtirok yetadigan polipeptid mediatorlardir. Sitokinlar immun javobning barcha qismlarida (nospesifik chiddamlilik, gumoral va hujayraviy immunitet), jumladan, immun hujayralarni farqlash, antigen taqdimoti, hujayraning faollashuvi, proliferatsiyasi va molekulalar adgeziyasini ifodalashda ishtirok etadi [4,5]. Sitokinlarning ahamiyati immunologiya doirasida ancha muhim, chunki ular gemopoezda, patologiyaning rivojlanishida va boshqalarda muhim rol o'ynaydi [3]. Immunotsitokinlar konsentratsiyasini o'rganish immunokompetentli hujayralar turli formalari hamda, ularning funksional aktivligi to'g'risida ishonchli ma'lumot olishga, organizmdagi yallig'lanish reaksiyalarining davomiyligi va darajasi, uning boshqa tizimli darajaga o'tishiga, uning boshqa tizimli darajaga va oqibatiga o'tishiga, T-xelperlarning 1-2-chi tiplarining o'zaro bog'liqligi va nisbatini aniqlashga ko'maklashadi [1,6]. Immunotsitokinlar statusini o'rganish, ularning sonini diagnostik test-sistem IFT azmoishi immun tizimi faktorlarini o'rganish hamda olin-

gan ma'lumotlar sog'liqni saqlash tizimiga ishlatalish maqsadga muvofiqdir [2,9].

Bugungi kunda Epshteyn-Barr virusining bir qator xavfli o'smalar (Burkit limfomasi va nazofaringial karsinoma), autoimmun kasalliklar (tizimli qizil bo'richa, revmatoid artrit), surunkali hepatit, uveit, nerv sistemasi kasalliklari (ensefalit, meningit, mielit va poliradikulonevropatiya), surunkali charchoq sindromi, shuningdek, OIV bilan kasallangan bemorlarda bir qator kasalliklarning rivojlanishiga sabab bo'lishi isbotlangan [7,8]. Epshteyn-Barr virusining uzoq muddatli replikatsiyasi va ikkilamchi immun tanqisligini induksiyalash qobiliyati, yuqumli kasalliklarga chalinish, bolalarning uzoq muddatli va tez-tez kasallanuvchi bolalar guruhiga qo'shilishiga sabab bo'lishi isbotlangan [10].

Infekzion mononukleoz patogenezida sitokinlarning ahamiyati yetarlicha o'rganilmagan. Adabiyotlardagi mavjud ma'lumotlar esa to'liq emas va faqatgina EBV bilan bog'liq [1,3]. Virusga qarshi himoyalanishda immun reaksiyaning ikki shakli orasidagi muvozanat muhim rol o'ynaydi: hujayraviy immun javobi ta'minlovchi, makrofaglarni faollashtiruvchi va IFN-y, IL-2, TNF-a ishlab

chiqaruvchi 1 tip T-xelper shakli, shuningdek, V-limfotsitlarni aktivlovchi va TL-4, IL-6, IL-10 ishlab chiqaruvchi hamda gumoral immun javob ta'sir qiluvchi 2 tip T-xelper shakli [5,7].

Tadqiqot maqsadi. Yuqoridaqilarni hisobga olib, biz qon zardobidagi sitokinlarning: T-limfotsitlarning IL-2 va IL-6-aktivatorlari va immun yallig'lanish reguliyatorlari, IL-8 - «immun» yallig'lanishgacha bo'lgan dastlabki mediatorlardan biri, adgeziyalangan molekulalar ekspressiyasini indutsirlovchi xemoatraktant kabilarning tarkibini o'rghanib chiqdik.

Hujayraviy (Th1) yoki gumoral (Th2) immun javob ustunligini baholash maqsadida, Th1 va Th2-limfotsitlarning asosiy markerlari bo'lgan IL-2 , IL-6 va IL-8 miqdori sitokinlarning oppozitsion markazlari darajasini o'rgandik . Biz o'rgangan mediatorlar dinamikasi ilmiy tadqiqotlarda deyarli o'rganilmagan.

Materiallar va tadqiqot usullari. O'rjanilgan sitokinlar miqdorini taqqoslash uchun sog'lom bolalar guruhi (nazorat guruhi) bir turdag'i reaktivlardan foydalanib tekshirilgan sitokin statusni o'rjanish natijalaridan foydalandik («Sitokin» MChJ, O'zbekiston). Olingan natijalar adabiyotlarda keltirilgan, ushbu kompaniyaning reaktivlari yordamida olingan tekshirish natijalaridan kam farq qildi. Bemorlarning yoshi va jinsi sog'lom va infektion mononukleoz bilan kasallangan bolalarda addekvat edi. Sitokin guruhi kasallikning o'tkir va sog'ayish davrida o'rjanildi. Tekshirishlar orasidagi vaqt har bir bemorda 13-14 kun tashkil etdi.

Tadqiqot natijalari. Infektion mononukleoz bilan kasallangan bemorlar

zardobida IL-2 ko'rsatkichlari natijalari. To'g'ridan-to'g'ri proliferativ ta'sir IgM, G, A sintezini rag'batlantiruvchi hamda 0-limfotsitlarni ishlab chiqaradigan Th1 hujayralar proliferatsiyasining induksiyasi bilan bog'liq. Samaradorlik effektor hujayralar NK- hujayralar, sitotoksik CD8+, monotsitlar, trombotsitlar, eozinofillar ekspansiyasi bilan bog'liq. Yuqumli jarayon davomida sitokin javob faollahshadi, dastlab qo'zg'atuvchi kirgan joyda tabiiy rezistentlik mexanizmlarni va agar u samarasiz bo'lsa, tizimli mexanizmlarni aktivlaydi, IL-2 T-limfotsitlar membranasida bo'lmaydi, biroq T-hujayralar aktivlashganda paydo bo'ladi. Shunday qilib, IL-2, T va NK hujayralarning proliferatsiyasini stimulaydi, NK-hujayralarning litik aktivligini faollashtiradi, shuningdek LAK sistemasi hujayralarini indutsirlaydi. Bundan tashqari, IL-2, IFN-a sintezining asosiy induktori sifatida T-limfotsitlar sekresiyasini kuchaytiradi, immun tolerantlik rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va aktivlashgan T-limfotsitlar apoptozini oldini oladi. IL-2 va IFN-gamma neotransformatsiyalashgan hujayralar proliferatsiyasining oldini olishga qaratilgan, effektor immunologik mexanizmlarni hosil qiladi. IL-2 genini yo'qotish T-hujayralar proliferatsiyasini keskin pasayishiga va T-limfotsitlarining erta apoptoziga olib keladi.

Interleykin-2 (IL-2) - infeksiyaga qarshi himoyaning o'ziga xos immunoregulyatori bo'lib, sitokin tarmog'ining asosiy bo'g'inlaridan biri hisoblanib, immuno-reaktivlikni amalga oshirish davomida hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sirning barcha bosqichini ta'minlaydi.

IL-2 ning immunotrop aktivligiga

yuqumli kasalliklarda kuzatiladigan immun tanqisligini korreksiyalovchi omil sifatida qarash kerak. Infektion mononukleoz avj olgan davrda bemorlarning asosiy guruhida IL-2 ko'rsatkichlari tahlil qilinganda, pasayish tendensiyasi aniqlandi ($30,2 \pm 3,6$ pg/ml; $33,0 \pm 2,0$ pg/ml, $r > 0,05$) (3.5-jadval). Keyinchalik dinamik kuzatuvlar (rekonvalessensiya davrida) ushbu sitokinlar konsentratsiyasi keskin (1,6 martaga) ortadi va $50,3 \pm 9,2$ pg/

ml teng bo'ldi ($r < 0,001$). Shu bilan birga, uning miqdori nazorat guruhi ko'rsatkichlaridan ham oshib ketdi ($r < 0,01$).

Infektion mononukleozning o'tkir davrida bemorlarda aniqlangan IL-2 miqdoridagi farqlar ahamiyatsiz edi ($r > 0,05$). Shu bilan birga, EBV bilan og'ri gan bemorlarda IL-2 minimal miqdorda bo'lishini aniqladik. U sog'lom bolalarga nisbatan past darajada bo'lib $28,7 \pm 4,3$ pg/mlni tashkil etdi ($r > 0,05$).

1-jadval

Infektion mononukleozga chalingan bolalarda kasallik bosqichiga qarab qon zardobdagi IL-2 darjasasi, ($M \pm m$, LQ-Me-UQ, min-max, pg/ml)

Kasallik bosqichi	Nazorat guruhi (n=22)	Asosiy guruh (n=22)	Farqlar ishonch liliqi
O'tkir bosqich	$33,0 \pm 2,0$ $31,0-34,0-34,0$ $30,0-36,0$	$30,2 \pm 3,6$ $18,0-31,0-37,0$ $30,0-34,0$	$>0,05$
Rekonvalessensiya bosqichi		$50,3 \pm 9,2^*$ $35,0-49,0-90,0$ $38,0-55,0$	$>0,05$

*Izoh: nazorat guruhidan olingan ko'rsatkichlarga nisbatan farq $r < 0,05$; $r < 0,01^{**}$, $r < 0,00^{***}$*

Biz kasallikning kechki, shuningdek, erta bosqichlarida IL-2 darajasini tahlil qildik va sezilarli farqlarni aniqlamadik ($r > 0,05$). Biroq, barcha nazorat ostidagi bemorlar guruhida, kasallik bosqichiga qarab IL-2 mediatorlari sekresiyasining dinamik ortib borganligini aniqladik ($r < 0,01$). Kasallikning erta bosqichida infektion mononukleozli bolalarda IL-2 -miqdorining kamayishi CD4+- hujayralari aktivligining pastligi bilan bog'liq, kasallikning o'tkir davrida ushbu sitokin ishlab chiqarilishining buzilishi, ehtimol Th1 subpopulyatsiyasidagi o'zgarish va Th2-tipdagi immun javobning rivojlanishidan darak beradi.

Rekonvalessensiya davrida IL-2 miqdorining ko'payishi, Th2 immun javobning Th1 tipdagi immun javobga o'tishini ko'rsatadi va bu bemorlarda ijobjiy dinamik o'zgarishlar rivojlanayotganligini taxmin qilishimiz mumkin.

Infektion mononukleoz bilan kasallangan bemor bolalar qon zardo bida IL-6 ko'rsatkichlari natijalari. IL-6 B-hujayralar differensirovkasining asosiy omili bo'lib, B limfotsitlarning antitela ishlab chiqaruvchi hujayralarga aylanishiga hissa qo'shadi. IL-6, yallig'lanishning o'tkir fazasidagi oqsillarning jigarda sintezini, tana haroratining ko'tarilishini indutsirlaydi, balki shun-

ing uchun (shuningdek, IL-1 va TNF-alfa ham) ham yallig'lanish sitokinlariga kiritilgan bo'lishi mumkin. IL-6 miqdorining oshishi ko'plab patologik jarayonlarda, shu jumladan, autoimmun kasalliklarda kuzatiladi. "OIV-infitsirlangan bemorlarda B-limfotsitlar TNF-a i IL-6 miqdori ko'payishini stimullaydi. Turli atopik jarayonlarda qon plazmasida IL-6 ning yuqori darajasi aniqlanganligi haqida dalillar mavjud.

Yallig'lanish jarayonida TNF-a, IL-1 i IL-6 kabi sitokinlar ketma-ket ajralib chiqadi. So'ngra IL-6, TNF-alfa va IL-1 sekresiyasini tormozlab, jigar tomonidan yallig'lanishning o'tkir fazasidagi oqsillar ishlab chiqarishini va gipotalamus-gipofiz-buyrak usti tizimini faollashtiradi va yallig'lanish jarayonini tartibga soladi. Shu ma'noda IL-6ni yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi sitokini deb baholash mumkin. U nafaqat immun tizim hujayralari, balki immun funksiyaga ega bo'lган yordamchi hujayralar (monotsitlar, makrofaglar, limfotsitlar, endoteliotsitlar, astrotsitlar va mikroglial hujayralar) tomonidan ham ishlab chiqariladi.

Adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, IL-6 ishlab chiqarilishining rag'batlantirilishi ko'pincha infeksiyalar, jumladan viruslar, o'ta sezgirlikning immun bosqichi va autoimmun kasalliklar bilan bog'liq. IL-6 infeksion mononukleozda tez-tez kuzatiladigan isitma va leykotsitoz natijasida to'qimalar shikastlanishining klinik va laborator belgilaring asosiy mediatorlaridan biri hisoblanadi.

Infeksion mononukleoz kasalligining o'tkir davrida, asosiy guruh bemorlar qon zardobida IL-6 darajasi stasistik jihatdan $9,6$ martaga oshishi kuzatildi ($8,4\pm0,7$ pg/ml dan $81,1\pm26,2$ pg/ml gacha, $r<0,001$) va rekonnalessensiya davrida $2,8$ martaga kamayishi aniqlandi. Shu bilan birga, zardobdagi sitokin miqdori nazoratdagi ko'rsatkichlardan oshib ketdi ($26,2\pm10,6$ pg/ml qarshi $8,4\pm0,7$ pg/ml, $r<0,05$).

EBV ta'sirida IL-6 ko'rsatkichlarda ma'lum dinamik farqlar aniqlandi. Shunday qilib, qo'zg'atuvchisi EBV bo'lган infeksion mononukleoz bilan og'rigan bemorlarda kasallikning o'tkir bosqichida IL-6 konsentratsiyasi 13 martaga ko'payishi ($112,7\pm19,6$ pg/ml, sog'lom bemorlarda $8,4\pm0,7$ pg/ml $r<0,001$) aniqlandi. Ko'rinish turibdiki, infeksion mononukleoz kasalligining o'tkir davrida bemor bolalarning qon zardobidagi IL-6 miqdori qo'zg'atuvchi turiga bog'liq bo'ldi. Epshteyn-Barr virusi etiologik guruhlar o'rtasidagi ko'rsatkichlar orasidagi farq statistik jihatdan ishonarli bo'lib ($r<0.05-0.01$), eng yuqori ko'rsatkich Epshteyn-Bar virusli mononukleoz bilan kasallangan bemorlar guruhida aniqlandi.

Infeksion mononukleoz bilan kasallangan bemorlar dinamik kuzatilganda IL-6 darajasi sezilarli darajada kamaydi ($3,1$ baravar), ammo sog'lom bolalar darajasiga tenglashmadи ($r<0,05$). Turli xil etiologik omilga ega bo'lган rekonnalessentlarda sitokin tarkibi tahlil qilinganda, bu interleykin miqdorining notekis intensivlikda pasayishi qayd etildi.

2-jadval

EBV etiologiyali infektion mononukleozga chalingan bolalarda kasallik bosqichiga qarab qon zardobdag'i IL-6 darajasi, (M±m, LQ-Me-UQ, min-max, pg/ml)

Kasallik bosqichi	Nazorat guruhi	Asosiy guruh	Farqlar ishonchliligi
O'tkir bosqich	8,4±0,7 8,0-9,0-9,0	81,1±26,2*** 54,0-71,0-100,0 43,0-156,0	3-4>0,05 1-2, 1-3<0,05 1-4,2-3<0,05 2-4<0,01
Rekonvales-sensiya bosqichi	7,0-9,0	26,2±10,6* 10,0-25,0-35,0 8,0-47,0	1-3, 1-4>0,05 1-2, 2-3<0,05 1-4, 3-4<0,001

Izoh: nazorat guruhidan olingan ko'rsatkichlarga nisbatan farq ($r<0,05$, $r<0,01-**$, $r<0,001-***$, $r<0,01-**$, $r<0,001-***$)

Shunday qilib, EBV bilan og'rigan bemorlarda uning miqdori 10,9 marta ga kamayganligi kuzatildi va ($10,3\pm1,1$ pg/ml) ni tashkil etdi ($r<0,001$), lekin nazorat guruhiga nisbatan balandligi cha saqlanib qoldi ($r<0,05$). "Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, infektion mononukleozda, virus organizmga kirganda, 2-tip T-xelperlar tomonidan ishlab chiqarilgan IL-6 faollashadi, bu gumoral immunitetning faollashganligidan darak berishi mumkin. Kasallik dinamikasida

interleykin-6 ning pasayishi kuzatildi, bu olib borilgan davo choralarini fonida Th2 limfotsitlar supressiyasini ko'rsatadi.

Infektion mononukleoz klinik belgilari va IL-6 miqdori o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri o'rtacha korrelyatsion bog'liqlik ham aniqlandi ($g=0,39$, $r<0,05$). Shunday qilib, kasallikning birinchi haftasida (1-3 kun) bemorlarda ko'proq quyidagi belgilar kuzatildi: gipertermiya, tonsillit, burun orqali nafas olishning buzilishi, hepatosplenomegalija.

3-jadval

EBV etiologiyali infektion mononukleozga chalingan bolalarda kasallik bosqichiga qarab zardobdag'i IL-2/IL-6 darajasi, (pg/ml)

Kasallik bosqichi	Nazorat guruhi (22)	Asosiy guruh (n=22)	Farqlar ishonchliligi
O'tkir bosqich		0,42±0,14**	1-3,3-4>0,05 3, 2-4<0,05 1-2, 1-4<0,01
Rekonvales- sensiya bosqichi	3,89±0,14	2,81±1,42	1-3, 3-4>0,05 1-2, 2-3<0,05 1-4>0,01 1-4>0,001
R		<0,001	

Izoh: nazorat guruhidan olingan ko'rsatkichlarga nisbatan farq $r<0,05$ $r<0,01-**$, $r<0,001-***$

Sitokin sintezida aniqlangan o'zgarishlar IL-2/IL-6 koeffitsientiga ham o'z ta'sirini ko'rsatdi (3-jadval). Infektion mononukleoz bilan kasallangan baracha bemorlar guruhida uning pasayishi qayd etildi (ayniqsa, EBV infeksiyasida), bu gumoral mexanizmlarning ustunligini ko'rsatdi va T-xelperlarning

Th2 subpopulyatsiyasining Th2 tipdagagi immun javob rivojlanishi mumkin. Uning miqdori kasallik dinamikasida $0,42 \pm 0,14$ dan $2,81 \pm 1,42$, $0,42$ gacha ortdi. EBV-infeksiyaga chalingan bemorlar guruhida uning ko'rsatkichlari nazorat guruhidagi ko'rsatkichlarga yaqinlashdi ($4,64 \pm 0,95$, $r > 0,05$).

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Келдиёрова З.Д, Мирзаева М.Р., Нарзуллаев Н.У. Клинико-иммунологическая оценка эффективности индуктора интерферона у больных детей инфекционным мононуклеозом // Проблемы биологии и медицины. – Самарканда, 2022. №5 (139). С 145-148.
2. Гордеец А. В., Савина О. Г., Бенирова С. Н., Черникова А. А. Этиология, иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза и способ их коррекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2011. - Т. 74. - № 11. - С. 29-32.
3. Keldiyorova Z.D., Narzullaev N.U., Mirzoeva M.R., Immunological disorders in infectious mononucleosis in children // Neuro Quantology. London, - 2022. – Vol. 20. - P.9600-9602
4. Белозеров Е.С. Иммунодефициты и до нозологические формы иммуносупрессии / Е. С. Белозеров, Н. К. Шагшарданов, Е. И. Змушко. - Семипалатинск, 2008. - С. 141-163.
5. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр-вирусной этиологии у детей // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2021. - №2 (34). - С.231-234.
6. Келдиёрова З.Д. Иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2022. - №2(40). - С.215-219 .
7. Keldiyorova Z.D., Ostonova G.S., Mirzoeva M.R., Narzullaev N.U. State of the immune system in children with infectious mononuc leosis // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2021. - №1 (33). - С.283-289 .
8. Келдиёрова З. Д. Состояние иммунной системы при инфекционном мононуклеозе у детей. // Медицина и инновации 3(7). Август Тошкент,2022 г.С351-363.
9. Keldyorova Z.D. Aslonova M.R. The State of cellular immunity in children with infectious mononucleosis // Texas Journal of Medical Science, USA – 2022, Volume 15. P 24-26. (Impact Factor: 5.926.)
10. Keldiyorova Z.D. Immunological features of infectious mononucleosis epstein-barr virus etiology in children // World medicine journal. Polsha, 2021. - N1 (1). – P. 371-375

РЕЗЮМЕ
ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У
ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ
МОНОНУКЛЕОЗОМ

Келдиёрова Зилола Дониёровна

Бухарский государственный
медицинский институт имени
Абу Али ибн Сино

keldiyorova.zilola@bsmi.uz

Ключевые слова: цитокины, инфекционный мононуклеоз.

Продукция и секреция цитокинов являются одними из начальных процессов, связанных с взаимодействием микроорганизмов и макрофагов. Этот ранний неспецифический ответ на инфекцию важен по нескольким причинам: он развивается очень быстро из-за отсутствия необходимости накопления клона клеток, реагирующих на определенный антиген. В то же время ранний цитокиновый ответ влияет на специфический иммунный ответ. Изучение уровня цитокинов дает информацию о функциональной активности различных клеток иммунного комплемента, выраженности воспалительного процесса, эффективности лечения и необходимости иммунокоррекции в зависимости от этиологического фактора инфекционного мононуклеоза.

SUMMARY
CYTOKINE STATUS IN
CHILDREN WITH INFECTIOUS
MONONUCLEOSIS

Keldiyorova Zilola Doniyorovna

Bukhara State Medical Institute named
after Abu Ali ibn Sino

keldiyorova.zilola@bsmi.uz

Keywords: cytokines, infectious mononucleosis.

Cytokine production and cytokine secretion are among the initial processes associated with the interaction between microorganisms and macrophages. This early nonspecific response to infection is important for several reasons: it develops very quickly due to the lack of the need to accumulate a clone of cells that respond to a specific antigen. At the same time, the early cytokine response affects the specific immune response. The study of cytokine levels provides information about the functional activity of various immune complement cells, the severity of the inflammatory process, the effectiveness of treatment, and the need for immunocorrection, depending on the etiological factor of infectious mononucleosis.

УДК 547.963.32:577.112.083

РИБОСОМ-ИНАКТИВИРУЮЩИЙ БЕЛОК (RIP) СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ *NIGELLA SATIVA*

**Корабоева Барно Ботирали кизи, Орипова Муножат Жалолдиновна,
Ощепкова Юлия Игоревна**

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125 Узбекистан*

joshepkova05@rambler.ru

Ключевые слова: чернушка посевная *Nigella sativa*, рибосом инактивирующие белки, активный сайт, домен.

Актуальность. Растения владеют некоторыми специфическими метаболическими путями для синтеза большого количества ценных белков, и эти белки можно использовать для профилактики и лечения заболеваний [1]. Было высказано предположение, что такие белки, инактивирующие рибосомы (RIP) из растений придают устойчивость к болезням [2]. RIPs могут каталитически инактивировать эукариотические рибосомы, которые ингибируют синтез белка при трансляции [3].

Белки, инактивирующие рибосомы (RIP), относятся к классу ферментов, обнаруженных в растениях, грибах, водорослях и бактериях. RIP проявляют активность рРНК N-β-гликозилазы, которая приводит к расщеплению остатка аденина в консервативном сайте 28S рРНК [4]. Расщепление этой единственной N-гликозидной связи необратимо и мешает ассоциации между факторами элонгации и рибосомой, вызывая ингибирование синтеза белка [5].

Доказано, что различные RIP проявляют разную биологическую активность, например, противоопухолевую, антибактериальную, противогрибковую и противовирусную активность широкого спектра [6-10]. В сельском хозяйстве *in vitro* и на трансгенных растениях продемонстрировано, что RIPs связаны с защитой с помощью противогрибковых, антибактериальных, противовирусных и инсектицидных действий [11-14].

Несмотря на то, что изучению RIPs в последнее время уделяется достаточно много внимания, изучение присутствия RIPs в семенах чернушки посевной *Nigella sativa* до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования. Выделение RIPs из семян чернушки посевной *Nigella sativa*, произрастающей на территории Республики Узбекистан и изучение физико-химических и биологических свойств.

Материалы и методы исследования.

Экстракция RIPs. Предварительно

измельченные семена обезжиривали над петролейным эфиром в аппарате Сокслета. Обезжиренные семена высушивали при комнатной температуре и экстрагировали буферной смесью 0,005 М NaH_2PO_4 , $\text{pH}=7,5$, дополнительно содержащей 0,28 М NaCl (соотношение сырье: буфер 1:10). Экстракцию проводили в течение ночи при постоянном перемешивании на магнитной мешалке при 4°C . Экстракт центрифугировали в течение 30 минут при 6000 об/мин, супернатант отделяли и лиофильно высушивали.

Ионообменная хроматография экстракта. Полученный экстракт растворяли в 0,025 М фосфатном буфере и разделяли на колонке с SP-Sephadex G-25 (16x3,5 см), уравновешенной 0,025 М фосфатным буфером ($\text{pH}=7$) при скорости 0,5 мл/мин. Фракции, не связавшиеся с SP-Sephadex G-25, элюировали тем же буфером. Детекцию белков осуществляли при 280 нм.

Гель-фильтрация белков. 1-фракцию, полученную после ионообменной хроматографии, разделяли путем гель-фильтрации на колонке Sephadryl S-200, уравновешенной 0,025 М фосфатным буфером ($\text{pH}=7$), дополнительно содержащим 50 mM NaCl . Скорость элюции 0,5 мл/мин. Детекцию белков осуществляли при 280 нм.

Электрофорез белков в ПААГ. Электрофорез белков проводили в 12% ПААГ в присутствии ДСН по методу Лэммли [10].

Цитотоксическая активность выделенных белков. Цитотоксичность оценивали биохимически с помощью МТТ-метода. Для определения цито-

токсического действия клетки Hela рассевали в 96-луночные планшеты в количестве 20-30 тыс. клеток/мл в 100 мкл среды RPMI 1640, содержащий L глутамин, антибиотики, 10% сыворотки эмбриона теленка и культивировали при температуре 37°C в CO_2 -инкубаторе. Через сутки вводили вещества в дозах 100, 10 и 1 мкг/мл по белку на 100 мкл среды, культивировали клетки в течение 24 часов и далее вводили в клетки МТТ [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид] для выявления живых клеток. После 3х часовой инкубации среду осторожно сливали, добавляли ДМСО и инкубировали 20 мин., затем измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 620 нм.

Результаты и обсуждение.

Из предварительно измельченных и обезжиренных семян 0,005 М фосфатным буфером ($\text{pH}=7,5$), дополнительно содержащим 0,28 М NaCl , была проведена экстракция RPs. С применением ионнообменной хроматографии было получено 3 фракции, в которых были измерены их спектры поглощения в ультрафиолетовой области на спектрофотометре для проверки на наличие белков. Оказалось, что 2 и 3 фракция не обладают характерными для белков спектрами поглощения, т.е. являются небелковыми.

Далее с применением гель-фильтрации на сорбенте Sephadryl S-200 получено 4 фракции, которые были охарактеризованы электрофоретически и было показано, что экстракт и 1 фракция, полученная после разделения ионообменной хроматографии

фией, содержит в своем составе ярко выраженные полосы с молекулярной массой в диапазоне 30-35 кДа. Фракция 2, полученная после разделения гель-фильтрацией, имеет более четко выраженные полосы в диапазоне 30-35 кДа, содержащей RIPs I типа. Для подтверждения принадлежности к данному классу белков, полученные фракции были проанализированы с помощью масс-спектрометрии методом MALDI TOF. Обнаружено, что во фракции 2 содержится белок с моле-

кулярной массой 31 982 Да, предположительно относящийся к RIPs I типа.

Для подтверждения принадлежности данного белка к RIP I типа было проведено ВЭЖХ-МС/МС после реакции трипсинолиза. По данным ВЭЖХ-МС/МС секвенирования идентифицирован триптический-пептид SLLVVLQMVSEAAAR (рис.1), содержащий мотив активного центра RIP (EAAR), что служит подтверждением принадлежности выделенного белка к RIP I типа.

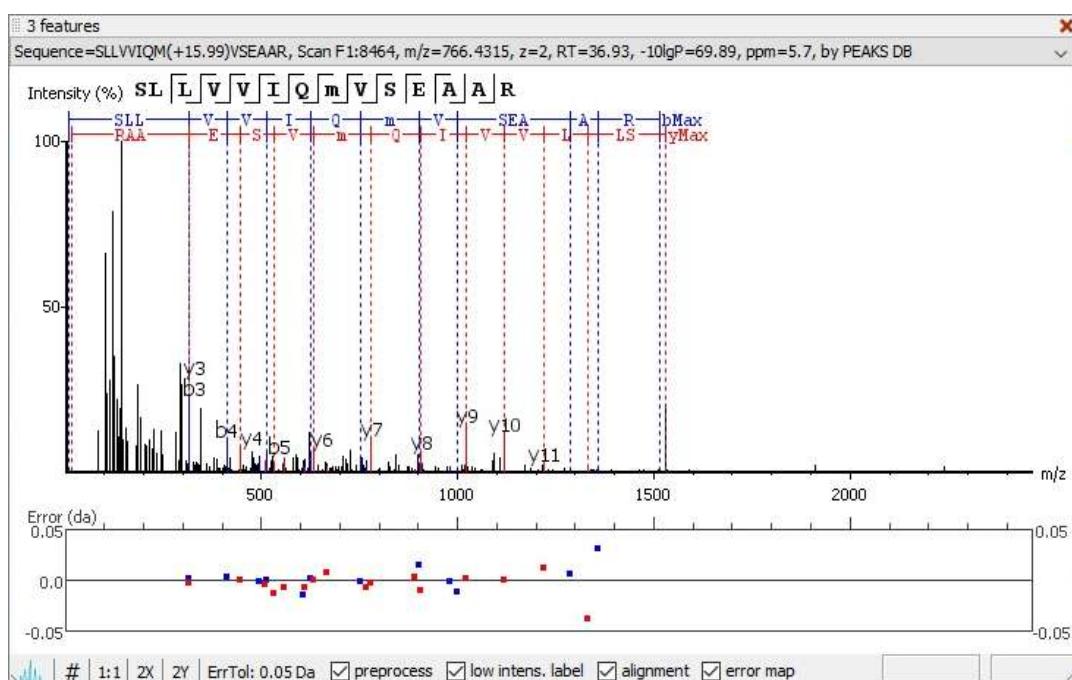


Рисунок 1. МС/МС спектр для пептида с EAAR последовательностью

В связи с тем, что в настоящее время появляется большое число сообщений, указывающих на то, что RIPs являются эффективным компонентом в конструировании конъюгатов для разработки селективных противовирусных и противораковых агентов [9], было проведено изучение цитотоксической активности экстракта и основных полученных фракций на клетках Hela.

Контролем служили клетки без воздействия веществ, где уровень включения МТТ в клетки был 100% (0% подавления). В качестве препарата сравнения взят Цисплатин – лекарственный препарат, действие которого направлено на замедление или прекращение роста опухолевых клеток.

Таблица 1

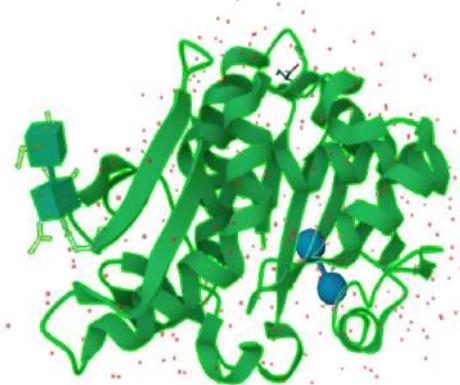
**Действие экстракта и фракций из семян *Nigella Sativa*
на культуру клеток Hela, мкг/мл**

Образец	Подавление включения МТТ в клетки, %		
	100	10	1
Экстракт	75,32±0,1	3,56±0,2	-
Ns RIP 1 типа	85,02±0,2	4,17±0,6	-
Цисплатин	89,1±0,4	44,5±0,2	21,7±0,1

Достоверное отличие от контроля P<0,05

Как следует из полученных данных табл.1, цитотоксическая активность экстракта в дозе 100 мкг/мл составляет 75,32%, повышаясь до 85,02% в очищенной фракции, содержащей RIP I типа. В дозах 1 и 10 мкг/мл исследуемые фракции не оказывают цитотоксического действия.

С использованием программы RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) на основе аминокислотной последовательности была смоделирована кристаллическая структура RIP I типа в комплексе с мальтозой (рис.2).



**Рисунок 2. Кристаллическая структура RIP I типа,
в комплексе с мальтозой**

Было установлено, что А-цепь NsRIP разделена на три складчатых домена $\gamma 1$, $\gamma 2$ и $\gamma 3$ на основании описания А-цепи абрина [17] и базы данных CATH [18]. На рисунке 3 показаны последовательность и вторичные структуры, а на рисунке 4 показана схема трех доменов. Домен $\gamma 1$ (рису-

нок 4(а), состоящий из остатков с 1 по 111, состоит из двух β -листов и двух α -спиралей. Первые β -листы включают шесть нитей adefgh (лист 1) и две нити bc (лист 2), а вторые α -спирали включают спираль A из остатков с 13 по 27 и спираль B из остатков с 91 по 96.

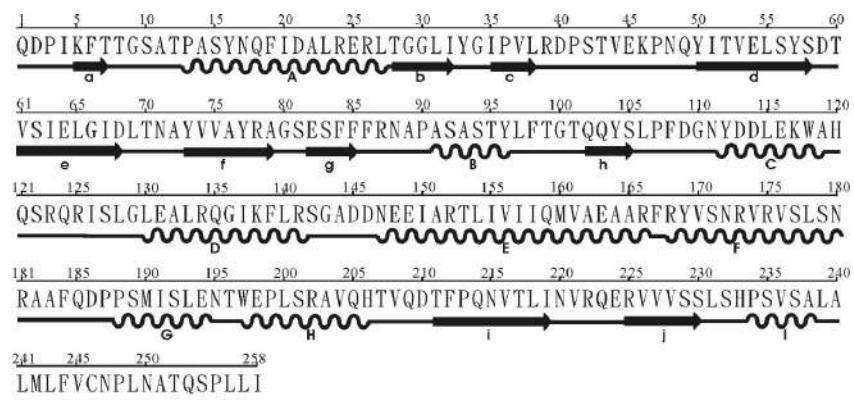


Рисунок 3. Последовательность А (или С)-цепи NsRIP и вторичные структуры. Символ «стрелка» представляет собой β -цепь, «спираль» представляет собой α -спираль, «точка» обозначает недостающие остатки, а алфавиты а, б, А и т. д. обозначают соответствующие вторичные структуры.

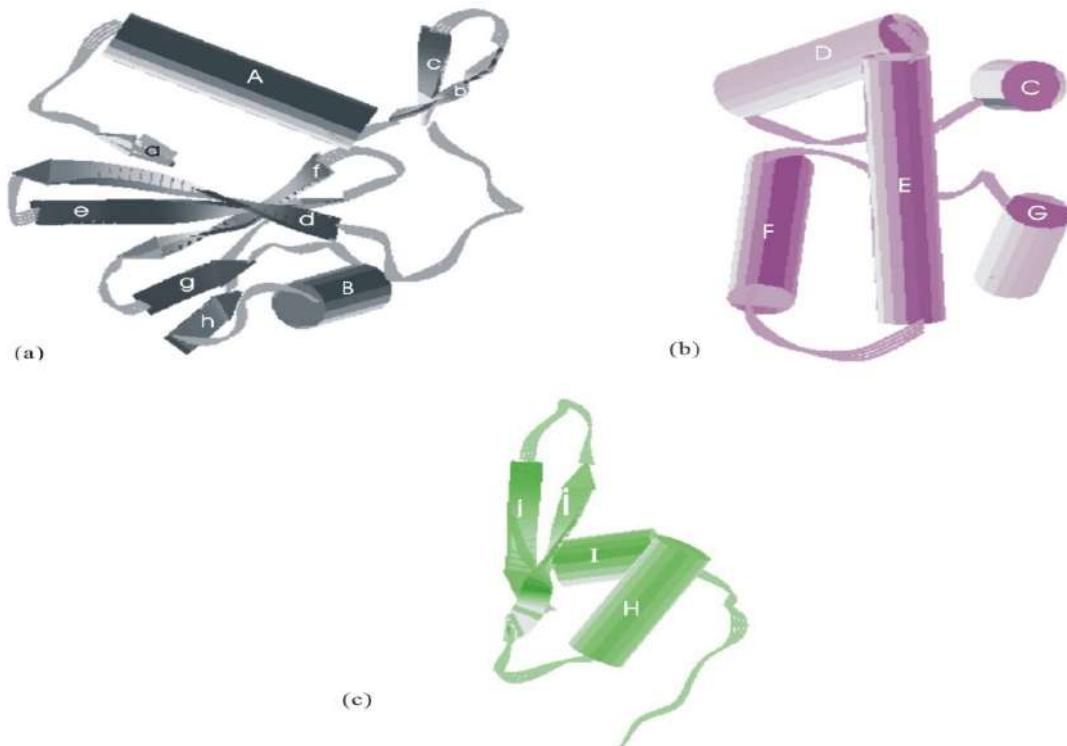


Рисунок 4. Три домена А (или С)-цепи NsRIP: (а) домен γ_1 , (б) домен γ_2 , (с) домен γ_3 . Эти цифры были получены с помощью программы О

Нити а спирали чередуются в порядке aAbcdefgBh. В листе 1 первая нить а β -листа 1 и последняя нить h лежат параллельно соседним нитям d и g, соответственно. Четыре центральные цепи β -листа 1, от d до g, антипараллельны. В листе 2 нити b

и с антипараллельны. Основные различия между доменами γ_1 NsRIP и абрина-а происходят на N-конце. N-конец А-цепи AAG на один остаток короче, чем у А-цепи абрина, и первые пять концевых остатков различны. В домене γ_2 , остатки со 112 по 195,

доминируют пять спиралей (рисунок 4(b)), от С до G. Спираль С, состоящая из остатков со 112 по 119, D, остатки со 120 по 141, E, остатки с 147 по 166, F, остатки от 168 до 180, и G, остатки от 188 до 194. Спираль С на 3 остатка длиннее, чем у абрина-а, из-за замены Thr114 и Arg118 в абрине-а на Asp113 и Lys117 в NsRIP. Другие вторичные структуры домена 2 практически консервативны у абрина-а и NsRIP. Домен $\gamma 3$ (рисунок 4(c), состоящий из остатков 198–250, содержит две спирали, H, остатки 197–206 и I, остатки 234–238, а также β -лист из двух антипараллельных цепей, i и j, расположенный в порядке HijI, и случайная катушка в концевой части С. Последние 8 остатков на С-конце А-цепи сильно разупорядочены, и нам не удалось определить их структуру методом рентгенострук-

турного анализа.

Активный сайт NsRIP I типа представляет собой щель, образованную пересечением всех трех доменов А (или С)-цепи. Местоположение области активного сайта А-(или С)-цепи AAG показано на рисунке 3а, с увеличением на рисунке 5b. В щели активного центра расположены пять инвариантных остатков (Tyr73, Tyr112, Glu163, Arg166 и Trp197) и пять консервативных остатков (Asn71, Arg123, Gln159, Glu194 и Asn195). Выравнивание аминокислотных последовательностей показывает, что все пять инвариантных остатков в активном центре NsRIP I абсолютно консервативны во всем широком спектре белков, инактивирующих рибосомы [19, 20]. Сходство структур активных центров абрина-а и NsRIP I показано на рисунке 5b.

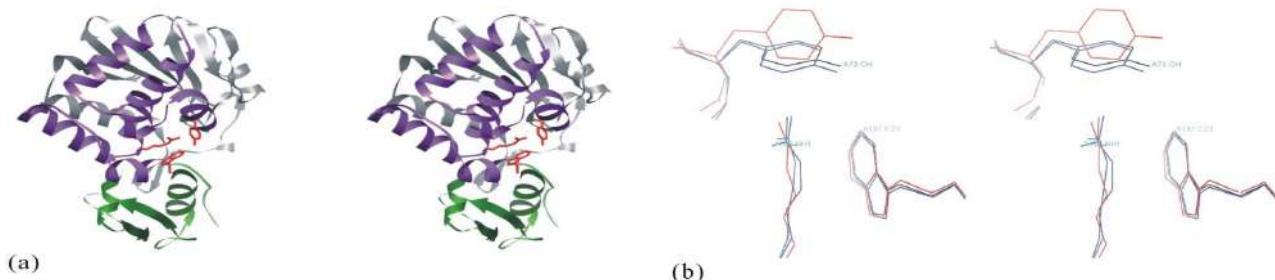


Рисунок 5. Три домена А (или С)-цепи NsRIP изображены в виде лент.

(а) Серо-фиолетовый и зеленый обозначают домен $\gamma 1$, а зеленый цвет обозначает домен $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 2$ и $\gamma 3$ соответственно. Остатки активного сайта показаны красным.

(б) Сравнение активных сайтов абрина-а (красный) и $\gamma 3$ соответственно. Остатки активного сайта показаны красным.

(б) Сравнение активных сайтов абрина-а (красный), А-цепи NsRIP (черный), А-цепи NsRIP (черный) и С-цепи AAG (синий). Эти рисунки были созданы программой О и UCSF Chimera.

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований проведено выделение белка с молекулярной массой 31 982 Да, относяще-

гося к RIP I типа, структура которого представлена тремя складчатыми доменами $\gamma 1$, $\gamma 2$ и $\gamma 3$. При этом активный сайт NsRIP I типа представляет собой

щель, образованную пересечением всех трех доменов A (или C)-цепи. В щели активного центра расположены пять инвариантных остатков (Tyr73, Tyr112, Glu163, Arg166 и Trp197) и пять консервативных остатков (Asn71, Arg123, Gln159, Glu194 и Asn195). Выравнивание аминокислотных последовательностей показывает, что все пять инвариантных остатков в активном центре NsRIP I абсолютно консервативны во всем широком спектре белков, инактивирующих рибосомы. В исследованиях на клетках Hela обнаружено, что и суммарный экстракт, и NsRIP обладают высокой цитотоксической активностью в концентрации 100 мкг/мл, повышаясь с очисткой белка до 85,02%, тем самым являясь перспективным соединением в качестве противоопухолевого агента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Calixto, J. B. Efficacy safety quality control marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). // Braz. J. Med. Biol. Res. 33, 179–189 (2000).
- Huang, M. X., Hou, P., Wei, Q., Xu, Y., and Chen, F. A ribosome-inactivating protein (curcin 2) induced from *Jatropha curcas* can reduce viral and fungal infection in transgenic tobacco. // Plant Growth Regul. 54, 115–123 (2008).
- de Virgilio, M., Lombardi, A., Caliandro, R., and Fabbrini, M. S. Ribosome inactivating proteins: from plant defense to tumor attack. // Toxins 2, 2699–2737 (2010).
- Endo Y, Tsurugi K. RNA N-glycosidase activity of ricin A-chain. Mechanism of action of the toxic lectin ricin on eukaryotic ribosomes. // J Biol Chem. 262 (17):8128–30 (1987).
- Montanaro L, Sperti S, Mattioli A, Testoni G, Stirpe F. Inhibition by ricin of protein synthesis in vitro. Inhibition of the binding of elongation factor 2 and of adenosine diphosphate-ribosylated elongation factor 2 to ribosomes. // Biochem J.;146(1):127–31 (1975).
- Mock, J. W., Ng, T. B., Wong, R. N., Yao, Q. Z., Yeung, H. W., and Fong, W. P. Demonstration of ribonuclease activity in the plant ribosome inactivating proteins alpha- and beta-momorcharins. // Life Sci. 59, 1853–1859 (1996).
- Wang, P., and Turner, N. E. Virus resistance mediated by ribosome inactivating proteins. // Adv. Virus Res. 55, 325–356 (2000).
- Stirpe, F. Ribosome-inactivating proteins. // Toxicology 44, 371–383 (2004).
- Puri, M., Kaur, I., Kanwar, R. K., Gupta, R. C., Chauhan, A., and Kanwar, J. R. Ribosome inactivating proteins (RIPs) from *Momordica charantia* for anti-viral therapy. // Curr. Mol. Med. 9, 1080–1094 (2009).
- Bian, X. X., Shen, F. B., Chen, Y. W., Wang, B. N., Deng, M., and Meng, Y. F. PEGylation of alpha-momorcharin: synthesis and characterization of novel anti-tumor conjugates with therapeutic potential. // Biotechnol. Lett. 32, 883–890 (2010).
- Stevens, W. A., Spurdon, C., Onyon, L. J., and Stirpe, F. Effect of inhibitors of protein synthesis from plants on tobacco mosaic virus infection. // Experientia 37, 257–259 (1981).
- Wang, P., and Turner, N. E. Virus resistance mediated by ribosome inac-

- tivating proteins. // *Adv. Virus Res.* 55, 325–356 (2000).
13. Chaudhry, B., Mueller, U. F., Cameron-Mills, V., Gough, S., and Simpson, D. The barley 60 kDa jasmonate-induced protein (JIP60) is a novel ribosome inactivating protein. // *Plant J.* 6, 815–824 (1994).
 14. Akkouh, O., Ng, T. B., Cheung, R. C., Wong, J. H., Pan, W., Ng, C. C., et al. Biological activities of ribosome-inactivating proteins and their possible applications as antimicrobial, anticancer, and anti-pest agents and in neuroscience research. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 99, 9847–9863 (2015).
 15. U. K. Laemmli, *Nature*, 227, 680 (1970).
 16. R. Gilabert-Oriol, A. Weng, B. Mallinckrodt, M.F. Melzig, H. Fuchs, M. Thakur // *Curr. Pharm. Des.*, 20, 6584 (2014).
 17. Tahirov TH, Lu TH, Liaw YC, Chen YL, Lin JY: Crystal Structure of Abrin-a at 2.14 D. // *J Mol Biol.* 1995, 250: 354-367.
 18. Pearl F, Todd A, Sillitoe I, Dibley M, Redfern O, Lewis T, Bennett C, Marsden R, Grant A, Lee D, Akpor A, Maibaum M, Harrison A, Dallman T, Reeves G, Diboun I, Addou S, Lise S, Johnston C, Sillero A, Thornton J, Orengo C: The CATH Domain Structure Database and related resources Gene3D and DHS provide comprehensive domain family information for genome analysis. // *Nucl Acids Res.* 2005, D247-D251. 33
 19. Funatsu G, Taguchi Y, Kamenosno M, Yanaka M: The complete amino acid sequence of the A-chain of abrin-a a toxic protein from the seeds of Abrus precatorius. // *Agric Biol Chem.* 1988, 52: 1095-1097.
 20. Rutenber E, Robertus JD: Structure of ricin B-chain at 2.5 Å resolution. // *Proteins Struct Func Genet.* 1991, 10: 260-269.

REZUME

NIGELLA SATIVA SEDANA URUGI RIBOSOMANI NOFAOLLASHTIRUVCHI OQSILLARI

**Qoraboeva Barno Botirali qizi, Oripova Munojat Jaloldinovna,
Oshepkova Yuliya Igorevna**

*O'zR FA akad. O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti,
Mirzo Ulug'bek ko'ch., 83, Toshkent, 100125 O'zbekiston*

joshepkova05@rambler.ru

Молекуляр массаси 31 982 Да га тенг бўлган, тузилиши γ 1, γ 2 ва γ 3 учта қатламли доменлардан иборат рибосомани нофаоллаштирувчи оқсил (RNO) ларнинг I типига мансуб оқсил ажратиб олинди. NsRIP I типининг

фаол маркази барча учта домен (А ёки С занжири) кесишувидан ҳосил бўлган бўшлиқ шаклида намоён бўлади. Ушбу фаол марказ бўшлиғида бешта инвариант (ўзгармас) аминокислота қолдиги (Tyr73, Tyr112, Glu163, Arg166

ва Trp197) ҳамда бешта консерватив қолдиқ (Asn71, Arg123, Gln159, Glu194 ва Asn195) жойлашган.

Аминокислоталар кетма-кетлигигининг мувофиқлиги шундан далолат берадики, NsRIP I оқсилиниң фоол марказидаги барча бешта инвариант қолдиқ рибосомани нофаоллаштирувчи оқсилларнинг кенг доирасида мутлақо консерватив ҳисобланады.

ди. Hela хұжайраларида үтказилған тадқиқотлар натижасида, умумий экстракт ҳам, NsRIP оқсили ҳам 100 мкг/мл концентрацияда юқори цитотоксик фоолликка әга экани аниқланды; оқсилиниң тозалик даражаси ортиши билан ушбу фооллик 85,02% гача ортды. Шу боис, ушбу бирикмата хавфли ўсмаларга қарши истиқболли агент сифатида қараш мүмкин.

SUMMARY

RIBOSOMAL-INACTIVATING PROTEIN (RIP) OF *NIGELLA SATIVA* SEEDS

**Koraboeva Barno Botirali kizi, Oripova Munozhat Jaloldinovna,
Oshchepkova Yuliya Igorevna**

*Institute of Bioorganic Chemistry named after. acad. A.S. Sadykov AS RUz,
Mirzo Ulugbek st., 83, Tashkent, 100125 Uzbekistan*

joshepkova05@rambler.ru

A protein with a molecular weight of 31,982 Da, belonging to type I RIP, was isolated. Its structure is represented by three folded domains γ_1 , γ_2 and γ_3 . The active site of type I NsRIP is a cleft formed by the intersection of all three domains of the A (or C) chain. The cleft of the active center contains five invariant residues (Tyr73, Tyr112, Glu163, Arg166 and Trp197) and five conserved residues (Asn71, Arg123, Gln159, Glu194 and

Asn195). Alignment of amino acid sequences shows that all five invariant residues in the active center of NsRIP I are absolutely conserved across a wide range of ribosome-inactivating proteins. In Hela cell studies, both the total extract and NsRIP were found to have high cytotoxic activity at a concentration of 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, increasing with protein purification to 85.02%, thus being a promising compound as an antitumor agent.

УДК: 616.93-053.2(575.1):579.8

НУКУС ШАҲРИДА ТУРЛИ ЁШДАГИ БОЛАЛАР ОРАСИДА ЎТКИР ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ЭТИОЛОГИК ТАРКИБИ

Кудияров Исламбек Абдинасирович

Тошкент давлат тиббиёт университети

kudiyarovislambek@gmail.com

Калит сўзлари: Ўткир ичак касаллик, бактерия, вирус, болалар, этиология.

Қорақалпоғистон Республикаси болалар юқумли касалликлари (КР-БЮК) шифохонасининг болалар ичак касалликлари бўлимида, болалар орасида ўткир ичак касалликларининг этиологик таркиби ўрганилди. Касалланиш асосан 1 ёшгача ва 1-4 ёшли болалар орасида кузатилиб, этиологик таркиби буйича бактерияли ЎИКга қараганда вирусли ЎИК кўпроқни ташкил қилди. Аралаш этиологияли ЎИК орасида вирус асосатияли ЎИК нинг улуши юқори. Бу сўнги йилларда вирусли ва унинг ассосатияли ЎИКлари кўпроқ 4 ёшгача бўлган болалар орасида учраши аниқланди. Болалар орасидаги ЎИК кўрсаткичининг 95% га teng бўлган ишончлик чегараси 5,3% дан кўп ва 4,7% дан кам. ($P=95,0\%$ ишончлик чегараси).

Мавзунинг долзарблиги. Ўткир ичак касалликларининг (ЎИК) эпидемиологик аҳамияти ва ижтимоий-иктисодий зарари бўйича дунёда олдинги ўринларнинг бирини эгаллайди [5,7,8,10]. ЖССТ маълумотларига кўра, дейярли ҳар бир бола ҳаётининг дастлабки 5 йиллигига, ирқи ва ижтимоий-иктисодий ҳолатидан

қатий назар, бактерияли ва вирусли ЎИК билан касалланади ва бу соғлиқни сақлаш тизимига ва бутун жамиятга катта иқтисодий зарар келтиради. [1,2,9]. Ҳозирги вақтда ўткир ичак касалликларининг оғир шакиллари тобора кўпроқ қайд қилинмоқда, айниқса 5 ёшгача бўлган болаларда 70% гача бўлган ҳолларда микс инфекция учраши ва бактерия ташувчилик юқори кўрсаткичга эга [12,13]. Ҳозирда ЎИКнинг этиологиясида этакчи ўринни асосан астровирус, ротавирус ва норовируслар эгаллайди, бактериал этиологияли ичак касалликлари ҳам ўз аҳамиятини юқотгани йук [4,11]. Шуни тақидлаш керакки, сўнги йилларда болаларда ЎИКни қўзғотувчи потогенларининг этиологик таркибининг ўзгаришида аниқ тенденция кузатилди [2]. Юқумли инфекцион касалликларга сабаб бўлувчи этиологик омилларнинг ҳилма ҳиллиги, микс патогенларнинг юқори частотаси, даволашнинг натўғри бўлиши, бу ҳолат диагностика ва даволаш усуllibарини оптималлаштириш зарурлигини асослайди [3,6].

Тадқиқод ишнинг мақсади. Нукус шаҳрида ҳар хил ёшдаги болалар

орасида ўткир ичак касаллеклари-нинг этиологик таркибини ўрганиш.

Тадқиқод материаллари ва усуллари. Тадқиқод ишимиз 2024 йилнинг июнь - июль ойигача бўлган муддатда Қорақалпоғистон Республикаси болалар юқумли касаллеклари (КРБЮК) шифохонасининг болалар ичак касаллеклари бўлимида ўтказилди. Йил давомида 3645 нафар беморлар диарея белгилари билан КРБЮК шифохонасига мурожат қилган. 2024 йилда ойлар орасида касалланиш энг юқори бўлган ойдаги (июнь-июль) 200 нафар беморлар ПЗР текширувидан ўтказилди. Текширув материали сифатида 200 нафар беморларнинг нажас намуналари олинди. Беморларнинг нажас намуналарининг этиологик таркибини текшириш ва ўрганиш учун, беморлар КРБЮК шифохонасига мурожжат қилган биринчи кундан нажас намуналари стерил контейнерларга олинди ва текширув ўтказгунга қадар минус -20°C да музлаткичда сақланди. Касалликнинг этиологиясини аниқлаш мақсадида «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» тест системасидан фойдаланилди. Бу тўплам микроорганизмларнинг яъни Шигелла (*Shigella spp.*) ва энте-роинвазив *E. Coli* (EIEC), Сальмонелла (*Salmonella spp.*) ва термофиль кампилобактер (*Campylobacter spp.*), термофиль адено-вирус груухи F (*Adenovirus F*) ва РНК ротавирусов груухи A (*Rotavirus A*), норовирусов 2 генотипи (*Norovirus 2 генотип*), астровирусов (*Astrovirus*) ларнинг ПЗРда ДНКсини аниқлаш ва фариқлаш учун мўлжалланган. Текширув ўтказишда молекуляр генетик (ПЗР), статистик усуллардан (P , m , t кўрсаткичлари ҳисобланди) фойдаланилди.

Тадқиқот натижаси. Ўрганилган натижалари шуни кўрсатдики, Қорақалпоғистон Республикаси болалар юқумли касаллеклари шифохонасида (Нукус ш.) 2024 йил давомида ўткир ичак касаллеклари (ҮИК) билан 3645 та касалланиш ҳолатлари қайд қилиниб, буларнинг 806 – нафари катталар ва 2839 – нафарини болалар ташқил қиласи. Болалар орасидаги ҮИК кўрсаткичининг 95% га тенг бўлган ишончлик чегараси 5,3% дан қўп ва 4,7% дан кам бўлмас экан. ($P=95,0\%$ ишончлик чегараси). Шундан биз текширув ўтказган ойлардаги (июнь-июль) 200 нафар беморларнинг ўртacha ёш кўрсаткичи $2,75\pm0,25$ ни ташқил қиласи (диаграмма-1).

ҮИК билан касалланишларининг энг катта кўрсаткичлари июнь ва июль ойларида кузатилиб, уларнинг 70% да ташхис аниқланмаган. Биз касаллик этиологияси аниқланмаган беморларда, касаллик этиологиясини аниқлаш мақсадида 200 нафар болаларнинг нажас намуналарини ПЗР текширудан ўтказдиқ ва куйдагиларга эга бўлдик. Диаграмма-2.

Болаларда вирусли этиологияли ўткир ичак касаллекларини болаларнинг ёшига қараб ўрганганимизда 2-диаграммадаги маълумотлар шуни кўрсатдики, беморларнинг кўпчилик қисмини асосан 1 ёшгача ва 1-4 ёш орасида бўлган болалар ташкил қиласи. ҮИК га сабаб бўлувчи 4 та вирусдан асосан Астровирус 1 ёшгача ва 1-4 ёш орасида бўлган болалар орасида юқори кўрсаткичи кўрсатти, Аденовирус, Норовирус 1-4 ёш орасидаги болаларда юқори, қолган ёш грухлари орасида Астровирус, Аденовирус,

Диаграмма-1



Диаграмма-1. Қорақалпоғистон Республикаси болалар юқумли
касалликлари шифохонасида (Нукус ш.) 2024 йил давомида ўтқир ичак
касалликлари билан касалланиш ҳолатлари.

диаграмма-2.

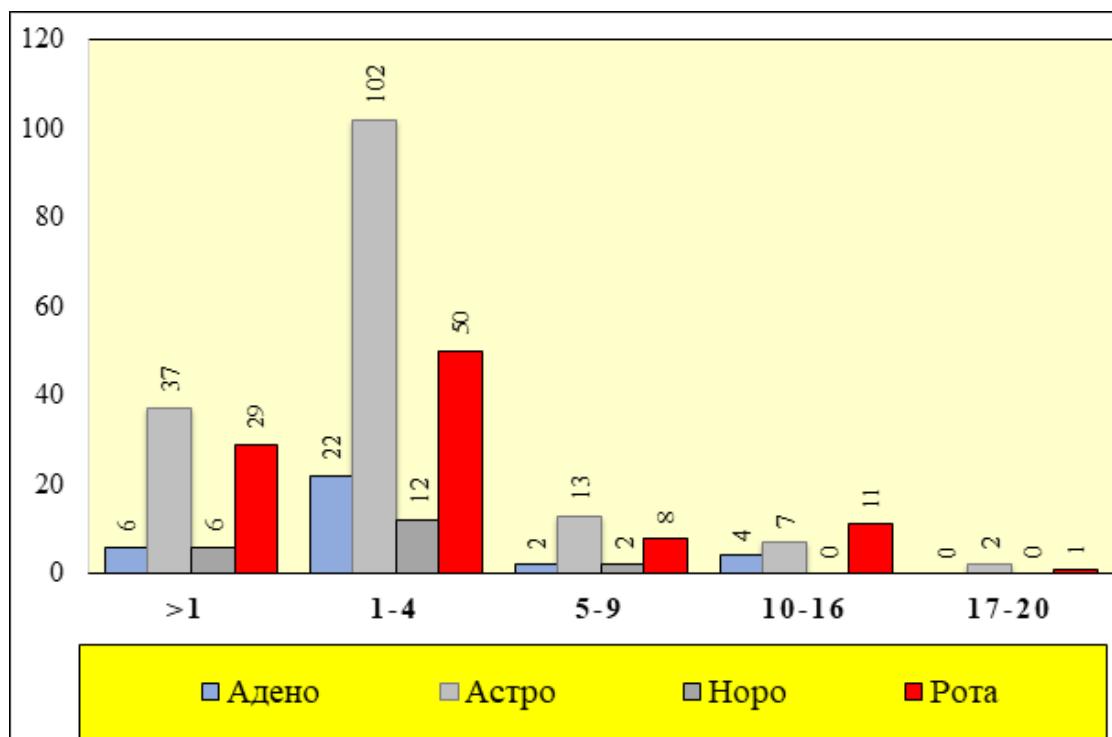


Диаграмма-2. Вирусли этиологияли ЎИИ билан касалланган
болаларнинг ёш бўйича тақсимланиши (абс.рақамларда).

Норовирус паст кўрсаткични кўрсатти, Ротовирус аниқланмади, бизнинг фикирлашимизга кўра, бу вирусга

карши болалар бакцина олинганилиги сабабли Ротавирус аниқланмади.

Бази беморларда ЎИК касалли-

кларига сабаб бўлувчи бактериялардан Шигелла (*Shigella* spp.) ва энтероинвазив *E. coli* (EIEC), Сальмонелла

(*Salmonella* spp.) ва термофиль кампилобактер (*Campylobacter* spp.) аниқланди диаграмма-3.

диаграмма-3.

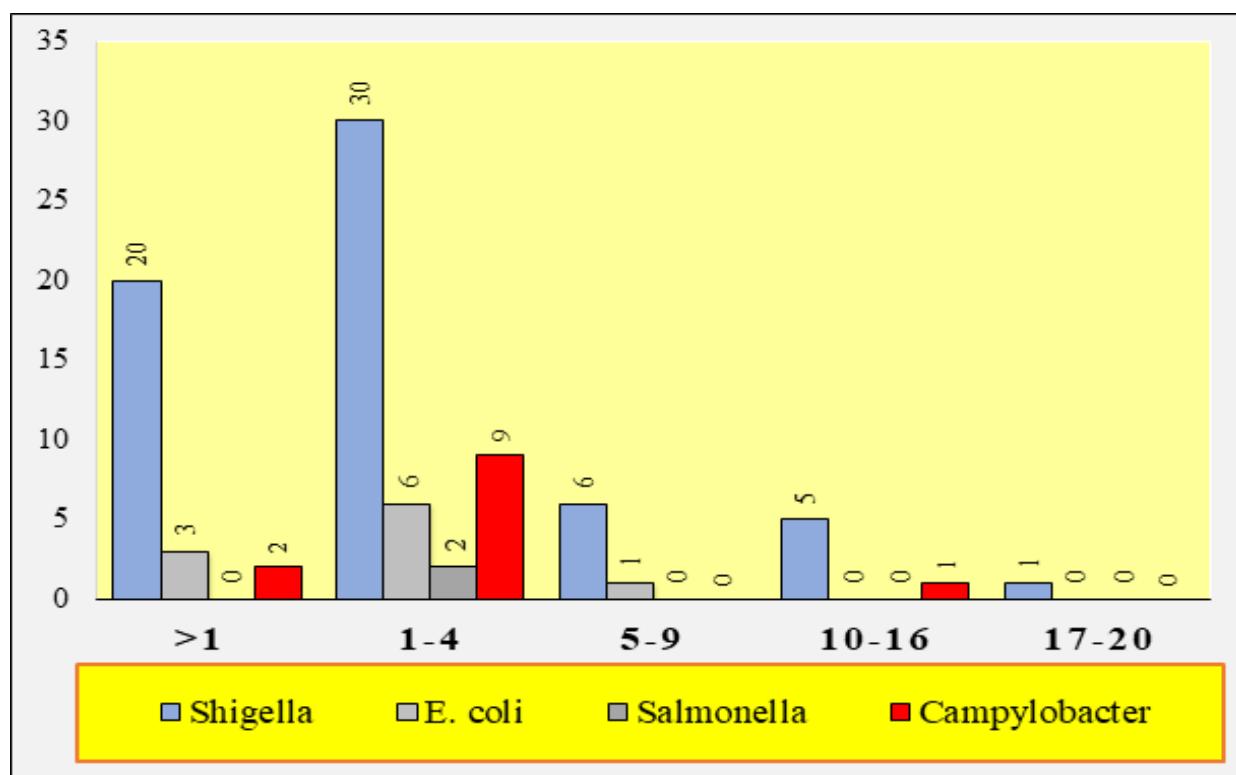


Диаграмма-3. Бактериали этиологияли ЎИИ билан касалланган болаларнинг ёш бўйича тақисмланиши (абс.рақамларда).

ЎИКга сабаб бўлган бактерияларни болаларнинг ёшига қараб ўрганганимизда 2-диаграммадаги маъдумотлар шуни қўрсатдики, шигелла билан асосан 1 ёшгача, 1-4 ёш ва 5-9 ёшли болалар орасида касалланиш юқори, қолган ёш тоифалари орасида касалланиш паст. Салмонелла билан касалланиш асосан 1-4 ёш ва 10-16 ёшли болалар орасида касалланиш юқори, қолган ёш тоифалари орасида касалланиш паст. Кампилиобактерия билан касалланиш асосан 1-4 ёш ва 10-16 ёшли болалар орасида касалланиш юқори, қолган ёш тоифалари орасида касалланиш паст. *E. Coli* билан касал-

ланиш барча ёш гурӯҳлари орасида учрамади.

Яна бизни қизиқтирган нарса шуки, бази болаларда бир вақтнинг ўзида ҳам вирусли ҳам бактерияли патогенлар аниқланди. Ўрганишимиз давомида биз болалар орасида моновирусли ЎИКми (ВЎИК) ёки монобактериали ЎИИми (БЎИК) ёки аралаш этиологияли ЎИКми (аралаш вирусли, вирус+вирус (ВВЎИК) ва аралаш бактериали ЎИК (бактерия+бактерия ББЎИК) ва аралаш вирус+бактерияли ЎИК (ВБЎИК) ларни аниқлашга ўриниб кўрдик ва куйдаги натижаларни олдик. Диаграмма-4.

Диаграмма-4.

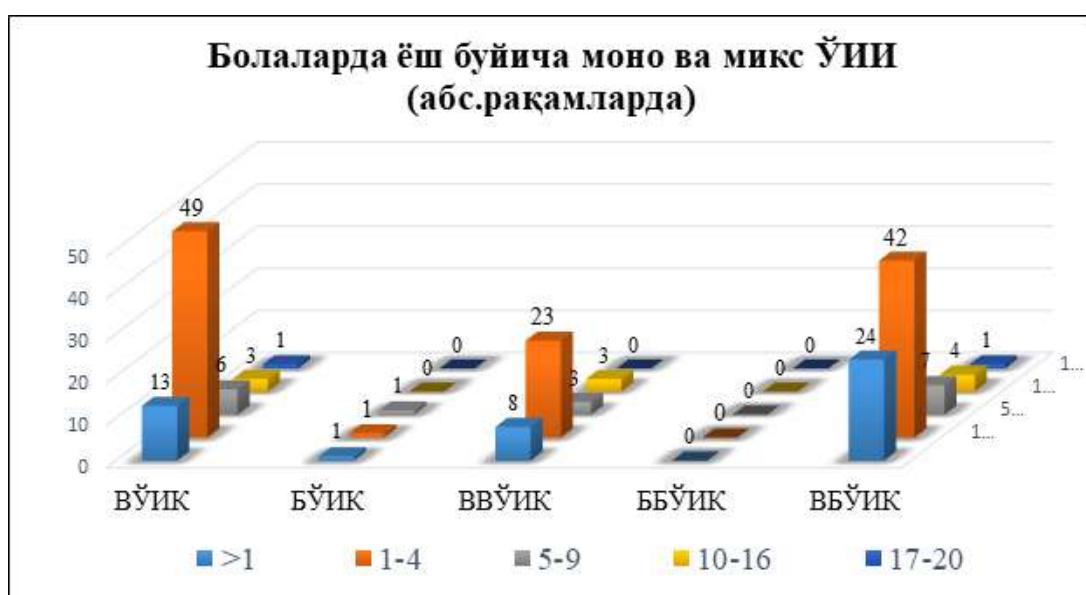


Диаграмма-4. Бактериали этиологияли ЎИИ билан касалланган болаларнинг ёш буйича бўлиниши.

Юқоридаги 4-диаграммадан кўри-ниб турибдики, моновирусли ЎИК кўпроқ 1 ёшгача ва 1-4 ёшли болалар орасида кузатилди, қолган ёш тоифалари орасида пастроқ, монобактерияли ЎИК лари дейярли барча ёш тойфалари орасида кам ҳолларда кузатилди, аралаш вирусли ЎИК (ВВҮИК) лари ҳам асосан 1 ёшгача ва 1-4 ёшли болалар орасида кузатилди, аралаш бактерияли ЎИК (ББҮИК) дейярли барча ёш тойфаларида учрамади. Бир вақтнинг ўзида ҳам вирусли ҳам бактерияли ЎИКлари (ВБҮИК) асосан 1 ёшгача ва 1-4 ёшли болалар орасида кузатилди, қолган ёш тоифалари орасида қамроқ кўрсаткичларда қайд қилинди.

Хулоса. Хулоса ўрнида шуни айтиш керакки, Қорақалпогистон Республикаси болалар юқумли касалликлари (КРБЮК) шифохонасининг болалар ичак касалликлари бўлимида ўтказилган таҳдиллар шуни кўрсатдики, болаларда ЎИК билан касалла-

ниш асосан 1 ёшгача ва 1-4 ёшли болалар орасида кузатилди, этиологияси буйича бактерияли ЎИКга қараганда вирусли ЎИК кўпроқни ташкил қилди. Аралаш этиологияли ЎИК орасида вирус ассосатцияли ЎИК нинг улуши юқори бўлди. Бу сўнги йилларда вирусли ва унинг ассосатцияли ЎИКлари кўпроқ 4 ёшгача бўлган болалар орасида учраши аниқланди. Бу ёш болалари орасида лаборатор текширувларини такомиллаштириш ва даволаш усусларни тўғри танлашда ҳисобга олиниши керак.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абсаттарова, В. К., & Санадова, Д. К. (2021). Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям в Республике Каракалпакстан. Детская медицина Северо-Запада, 9(1), 21. извлечено от <https://ojs3.grpni.org/index.php/childmed/article/view/2666>

2. Асильова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей. Журнал инфектологии. 2011;3(3):56-59. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2011-3-3-56-59>
3. Бабаян М.Л. (2016). Острые кишечные инфекции смешанной этиологии у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, (9 (133)), 66-70.
4. Гульнара С.В., Мадина Т.А, Мадина С.Ж., (2021). Этиологическая структура острых кишечных инфекций среди детей. Астана медициналық журналы, 108 (2), 205-211
5. Джакыпбекова, Г., А. Джумагулова, С. Кочкорбекова, и Г. Бердибекова. «Анализ клинико-лабораторных параметров тяжелых форм острых кишечных инфекций у взрослых». Евразийский журнал здравоохранения, т. 4, вып. 4, июль 2021 г., сс. 10-16, doi:10.54890/.v4i4.49.
6. Красная М.Е., Мустаева Г.Б., Современные эпидемиологические аспекты острых кишечных инфекций в самаркандской области, журнал Проблемы биологии и медицины, 2018, №1 (99), 54-58, Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд
7. Лозюк Е.В., Баксичева Д.Д., Красавцев Е.Л. // Инновации в медицине и фармации - 2021 : материалы дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, [ноябр. 2021 г.] / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. - Минск, 2021. - С. 341-343
8. Мустаева Г.Б., Тиркашев О.С., "Ҳомиладор аёлларда ўткир ичак инфекцияларини клиник ва эпидемиологик ҳусусиятларини ўрганиш" Самарқанд давлат тиббиёт университети, Биология ва тиббиёт муаммолари 2023, №3.1 (145), б-215-218
9. Раимкулов Р.Г «Современное лечение кишечных инфекций у детей», 04, Nashr: 02 | fevral – 2024 ISSN: 2181-2624
10. Сулейменова З.И., & Куатбайева А.М. (2014). Ситуация по острым кишечным инфекциям в Республике Казахстан.. Наука о жизни и здоровье, (1), 98-101
11. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Мухамердиева З.Т., & Курбанова Г.М. (2019). Этиологическая структура острых кишечных инфекций у пациентов, госпитализированных в инфекционных стационар. Практическая медицина, 17 (8), 109 113
12. Эралиев У.Э. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей г. Ташкента. Детские инфекции. 2016;15(4):63-65. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-4-63-65>
13. Amed, M., Mehriban, Z., Islam, K., & Nodira, Y. (2024). Diarrheal Diseases During the Covid-19 Pandemic in the Republic of Karakalpakstan. 2024/2/8. American Journal of Medicine and Medical Sciences. doi10.5923/j.ajmms.20241402.26. ст.288-293

РЕЗЮМЕ
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ
ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ
РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ГОРОДЕ
НУКУС

Кудияров Исламбек
Абдинасирович

Ташкентский государственный
 медицинский университет
kudiyarovislambek@gmail.com

Ключевые слова: Острые кишечные инфекции, бактерии, вирус, дети, этиология.

В отделении детских кишечных заболеваний РДИБК было изучено этиологическое состав острых кишечных инфекций (ОКИ) среди детей. Заболевания в основном наблюдались у детей в возрасте до 1 года и от 1 до 4 лет. По этиологическому составу вирусные ОКИ встречались чаще, чем бактериальные. Среди ОКИ смешанной этиологии значительную долю составили вирус-ассоциированные ОКИ. В последние годы было выявлено, что вирусные и вирус-ассоциированные ОКИ чаще встречаются среди детей младше 4 лет. Доверительный интервал показателя ОКИ среди детей, равный 95%, составляет более 5,3% и менее 4,7% ($P=95,0\%$ доверительный интервал).

SUMMARY

ETIOLOGICAL COMPOSITION OF
ACUTE INTESTINAL DISEASES
AMONG CHILDREN OF DIFFERENT
AGES IN THE CITY OF NUKUS

Kudiyarov Islambek Abdinasirovich

Tashkent State Medical University

kudiyarovislambek@gmail.com

Keywords: Acute intestinal infections, bacteria, virus, children, etiology.

The etiological composition of acute intestinal infections (AII) among children was studied in the Department of Pediatric Intestinal Diseases of the Republican Infectious Diseases Hospital. The diseases were mainly observed in children under 1 year of age and from 1 to 4 years old. In terms of etiology, viral AII were more common than bacterial ones. Among AII of mixed etiology, a significant proportion were virus-associated AII. In recent years, it has been found that viral and virus-associated AII occur more frequently among children under the age of 4. The 95% confidence interval for the AII rate among children is more than 5.3% and less than 4.7% ($P = 95.0\%$ confidence interval).

UDK: 579.61

**CICHORIUM INTYBUS DAN AJRATIB OLINGAN ENDOFIT
ASPERGILLUS ORYZAE - CI3L NING BIOFAOLLIGI**

**Kuziyeva Nilufar Xusanboy qizi¹, Abdulmyanova Liliya Ilyasovna¹,
Dilmurodova Kamola Farhod qizi²**

¹*O'zbekiston Fanlar Akademiyasi Mikrobiologiya Instituti*

²*Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy Universiteti*

nilufar_xg@bk.ru

Kalit so'zlar: Эндофит замбуруғлар, *Cichorium intybus*, Plazma rekalsiyfikatsiya vaqtı, Protrombin vaqtı, Qisman faollashtirilgan tromboplastin vaqtı, Trombin vaqtı, Fibrinogen, Yallig'lanish qarshi faollilik, Fitokimyoviy tahlil, Mass-spektral tahlil.

Maqolada klassik va zamonaviy usullardan foydalangan holda antikoagulyant ko'rsatkichlari bo'yicha faol bo'lgan *Cichorium intybus*dan endofit izolyatni aniqlash, shuningdek, ikkilamchi metabolitlarning umumiyligi ekstraktining mass spektral tahlili bo'yicha ma'lumotlar keltirildi. *CI3L* izolyati *Aspergillus oryzae* - *CI3L* sifatida aniqlandi va NCBI xalqaro ma'lumotlar bazasiga (PV471302) kiritildi. Umumiyligi ekstrakt tarkibida pirogallol, juglon, nepetin, resveratrol, geraldin, demetoksikurkumin, kaftar kislotalari va ularning hosilalari kabi birikmalarning 15 xildan ortig'i mavjud bo'lib, ular antikoagulyant va yallig'lanishga qarshi faollikkarga ega.

Kirish. Jahon sog'lijni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisining 75% hanuzgacha birlamchitibbiy yordamda an'anaviy o'simlik dorilariga tayanadi[10]. Tabiat uzoq asrlar davomida shifobaxsh vositalar manbai bo'lib kelgan va hozirgi kunda ham ko'plab muhim dori vositalari tabiiy

manbalardan olinadi.

Cichorium intybus - Asteraceae (kung'aboqardoshlar) oilasiga mansub bo'lib, u Yevropa, Osiyo, Shimoliy Afrika va Shimoliy Amerika hududlarida keng tarqalgan. O'zbekistonda esa ushbu o'simlikning ikki turi uchraydi: oddiy sachratqi (*Cichorium intybus*) va tor bargli sachratqi (*Cichorium glaucum*). Barglari, ildizlari va gullari tarkibidagi foydali moddalari quyidagicha faolliklarni namoyon qiladi: inulin - probiotik ta'sir ko'rsatadi, ovqat hazm qilish tizimi uchun foydali[2]; seskviterpen laktionlar - yallig'lanishga qarshi va antibakterial ta'sirga ega; kumarin hosilalari - antikoagulyant va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega; fenolik kislotalar - kuchli antioksidant xususiyatlarga ega; vitaminlar (A, B1, B2, C) - immun tizimini mustahkamlash va metabolitik jarayonlarni qo'llab-quvvatlash uchun muhim; minerallar (Kaliy, Temir, Kalsiy) - suyaklar, qon hosil bo'lishi va muskul funksiyalarini qo'llab-quvvatlash uchun zarur[8].

O'simliklar bilan bir qatorda endofit zamburug'lari ham biologik faol metabolitlarning manbalari hisoblanadi hamda ularning genetik xilma-xilligi, ekotizm-dagi roli hozirgi kunda ilmiy tadqiqotlar markazida turibdi.

Cichorium intybus o'simligidan ajratilgan endofit zamburug'lar turli xil bioteknologik va ekologik ahamiyatga ega bo'lib, ular o'simlikning o'sishi, stressga chidamliligi va kasalliklarga qarshi turish qobiliyatini oshirishga yordam beradi. Ushbu zamburug'lar azot fiksasiyasi, fitogormon sintezi, antioksidant va antifungal xususiyatlari bilan ajralib turadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, *Cichorium intybus* o'simligidan ajratilgan Sharqiy Xitoyda endofit zamburug'lari farmatsevtika va qishloq xo'jaligi sohalarida foydalanilishi mumkin bo'lgan biologik faol moddalarni ishlab chiqarish qobiliyatiga ega [3].

Shu munosabat bilan, biz Respublikamizning tog'lik qismi hisoblangan Jizzah viloyati Zomin tumaniga qarashli dengiz sathidan 2000 metr balandlikda joylashgan Turkiston tizmasining shimaliy yon bag'irlarida o'suvchi, antikoagulyant xususiyatga ega bo'lgan *Cichorium intybus* endofit zamburug'larining ikkilamchi metabolitlarining antikoagulyant va yallig'lanishga qarshi salohiyatini o'rganib chiqdik.

Material va metodlar. O'simliklardan endofit zamburug'larni ajratib olish Strobel va boshqalarga ko'ra, biroz modifikatsiya bilan amalga oshirildi. [9].

Endofit zamburug'larning biomassasidan metabolitlarni ajratib olishda Hazalin va boshqalar uslubidan bir oz o'zgartirish bilan foydalanildi [5].

Ekstraktlar plazma rekalsiyifikatsi-

ya vaqt (PRT) testiga quyidagi metod orqali tekshirildi. 0,2 ml sitratlangan qon namunasi 12 x 75 mm idishga o'tkazildi. Shisha probirka va suv hammomda 37 ° C da 2 daqiqa davomida inkubatsiya qilindi. Bunga 0,2 ml 0,025 M kalsiy xlorid qo'shildi va bir vaqtning o'zida taymerni (sekundomer) yoqildi. Kalsiy xlorid qo'shilishi va eng birinchi kuzatilgan fibrin iplari hosil bo'lishi o'rtasidagi vaqt qonni qayta kalsiyifikatsiya qilish vaqt sifatida qayd etildi [11].

Tayyor ekstraktarda koagulatsiya testlari - protrombin vaqt (PT), qisman faollashtirilgan tromboplastin vaqt (aPTT), trombin vaqt (TT), Fibrinogen testi Huma Clot Junior (Human GmbH, Wiesbaden, Germaniya) apparatida o'tkazildi. Buning uchun tekshiriluvchidan 3 ml qon olib, 3.8 % natriy sitratli probirka solinadi. Probirka sentrifugada 3000ay/min 3 minut aylantirilib, plazma ajratib olindi. Bu testlarni tekshirish uchun plazma va ekstraktlar 1:5 nisbatda aralashtirilib, toza kyuvetaga o'z reagentlari (Human GmbH, Wiesbaden, Germaniya) solinib, 15 sekund inkubatsiya qilinadi hamda 37° C da apparatda tekshiriladi.

Identifikatsiya qilish uchun ajratib olingan endofit zamburug' namunasidan 200 mkl 1.5 ml li plastik probirkaga olindi. So'ngra ustiga 200 mkl 200 mM Li-OAc, 1% SDS buferidan solib yaxshilab vorteks qilindi va 5 daqiqa davomida 70° C haroratda inkubatsiya qilindi [4]. PZR amplifikatsiyasini amalga oshirishda internal transcribed spacer (ITS) genining universal oligonukleotid praymerlardan foydalanildi [1]. Zamburug' ITS qismining PZR-amplifikatsiyasi GenPak® PCR MasterMix kitida amalga oshirildi.

Ekstrakt yallig'lanishga qarshi faollikka ham quyidagi metod orqali tekshirildi: Reaksiya aralashmasi (5 ml) 0,2 ml tuxum albumini (tovuq tuxumidan), 2,8 ml fosfat-buferli tuz (PBS, pH 6,4) va 2 ml turli konsentratsiyali ekstraktlardan iborat. Keyin aralash taxminan 15 daqiqa davomida inkubatorda 37 ° C da inkubatsiya qilindi va keyin 5 daqiqa davomida 70 ° C da isitildi. Sovutgandan so'ng, ularning absorbsiyasi blanka yordamida 660 nm da o'lchandi. Aspirin musbat kontrol, etanol manfiy kontrol sifatida ishlataldi [6]. Protein denaturatasiyasini ingibirlash foizi formula asosida hisoblab chiqildi: Ingibirlash foizi = [Abs_{-kontrol} - Abs_{namuna} / Abs_{-kontrol}]*100

Ekstraktlarning ikkilamchi metabolitarini aniqlash uchun TIC (umumi ion xromatogrammasi) va ekstraktning massa spektral tahlili ham o'tkazildi. Teskari fazali nano-LC-MS/MS Agilent Technologies 6520B Series CHIP-Q-TOF massa spektrometriga ulangan Agilent 1200 nano-oqimli LC tizimi yordamida amalga oshirildi. Namuna Zorbax SB C18, 5 mikron, 75 mikron x 43 mm chip

yordamida Agilent Technologies 1200 Series xromatografi yordamida fraksiyalangan. Namunalar Agilent Technologies Micro WPS asbobi yordamida 2 μL hajmda ustunga yuklangan. Elutsiya qilingan fraksiyalar massa spektrometriyasi orqali tahlil qilindi.

Natijalar va ularning muhokamasi

Cichorium intybus o'simligidan 5 ta endofit zamburug'lar izolyatlari ajratib olindi. Ajratib olingan izolyatlarning ekstraktlari plazma rekalsiyifikatsiya vaqt (PRT) testi va koagulatsiya testlari: protrombin vaqt (PT), qisman faollashtirilgan tromboplastin vaqt (APTT), trombin vaqt (TT), fibrinogen kabi ko'rsatkichlar orqali tekshirildi.

Sog'lom odamda plazma rekalsiyifikatsiya vaqt (PRT) 60-120 sekund bo'lsa, koagulogramma natijalari Protrombin vaqt(PT) testi – 9.0-15.0 sekund, Protrombin Indeksi(PTI) 78-142%, Xalqaro normallashgan nisbat (INR) 0.85-1.15, qisman faollashtirilgan tromboplastin vaqt (APTT) 25.4-35.0 sekund, trombin vaqt (TT) 10.3-16.6 sekund, fibrinogen 2-4 g/l ni tashkil etadi

1-jadval

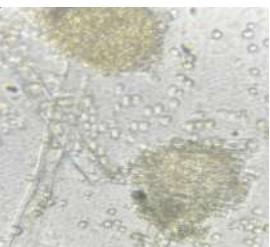
Eng faol endofit izolyati ekstraktining qon plazmasining koagulatsiya ko'rsatkichlariga ta'siri

Shtamm	PRT	PT		APTT		TT		FIB	
	Vaqti (min)	Vaqti (sek)	PTI(%)	INR	Vaqti (sek)	Нисбати	Vaqti (sek)	Nisbati	g/l
Norma	1,27	12,4	131,0	0,85	27,9	0,83	20,4	1,25	3,4
Geparin (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	>0.70
Etanol (-)	1,26	33,6	25,0	2,42	36,8	1,24	19,8	1,21	2,35
96 % lik C ₂ H ₅ OH dagi ekstrakti									
CI3L	>120	64,4	9,0	4,79	103,2	3,44	195,4	11,99	0,93

C13L izolyatining koagulyatsiya tizimiga ta'siri etanol ekstrakti asosidagi nazoratga nisbatan baholanganida, bir nechta asosiy koagulyatsion parametrlar bo'yicha sezilarli farqlar aniqlandi. Bu yondashuv *C13L* ning sof biologik faolligini aniqlash imkonini berdi. PT va INR mos ravishda 2.48 va 2.78 barobar ortgani, PTI ning 12.2% kamaygani tashqi yo'lning kuchli sekinlashishi ko'rsatadi. Ichki va umumiy yo'l ko'rsatkichlari ham ancha o'zgargan bo'lib, APTT taxminan 2.4 baravar, APTT nisbati esa 2.65 baravar

oshgan. TT va uning nisbati taxminan 8.6 barobar uzaygani fibrin shakllanish bosqichining jiddiy darajada bostirilganini anglatadi. Fibrinogen darajasining 41.8% kamayishi esa yakuniy koagulyatsiya zanjiri bosqichining sekinlashishini tasdiqlaydi. Ayniqsa, >120 daqiqalik PRT natijasi *C13L* izolyatining kuchli antikoagulyant faolliga ega ekanligidan dalolat beradi.

Keyingi bosqichda o'r ganilayotgan izolyat *C13L* shartli ravishda *Aspergillus* avlodiga mansub bo'lganligi aniqlandi (1-rasm).

 a	Makrokaloniyasi o'r ganilganda, koloniyasi yoyilib o'sib, chekkalari notekisda bo'lishi aniqlandi. 3 kunlik o'sganda diametri 1-2 sm atrofida bo'ladi. Havo mitseliysi o'sishning dastlabki kunlarida oq rangda momiq bo'lib, sporalar hosil bo'lishi boshlanishi bilan sarg'ish-qo'ng'ir rangga o'zgaradi. Substrat mitseliysi 5-kundan so'ng qo'ng'ir rangga bo'yaladi. Koloniyaning teskari tomonining (reversum) rangi o'sishning 7-kunidagi to'q sariq bo'ladi, hamda o'sishning 7-kunida ekssudat shaffof bo'ladi.
 b	Shtammning mikroskopik xususiyatlari o'r ganilganda uning konidiyalar sharsimon, silliq devorli, juda kichik, diametri 1,8-2,5 mkm, uzun, yaxshi shaklli ustunlarga yig'ilganligi aniqlanadi.

1-rasm. *C13L* izoyatining koloniyasi(a) va mikroskopik surati(b)

Bugungi kunda zamnaviy texnologiyalarning rivojlanishi, molekulyar biologiya sohasida erishilgan yutuqlar, sekvenirlash usulining yuqori aniqlik imkoniyatlari sababli, fanda turlarni, xususan, mikroorganizmlarni identifikatsiya qilishda molekulyar-genetik usullaridan foydalanish tobora ommalashib bormoqda. Shu sababli, tadqiqotda eng faol endofit zamburug' *C13L* turini aniqlashda zamnaviy identifikatsiya usullaridan bo'lgan (The Internal Transcribed Spacer (ITS) regionini se-

kvenirlash usulidan foydalanildi. Bunda eukariotlar ribosomalari kichik (18S) va katta (28S) subbirliklar ribosomal RNA Klari sinteziga javob beruvchi genlari o'rtasida joylashgan ITS regionlarini tashkil qilgan nukleotidlar ketma-ketligini sekvenirlandi. *Aspergillus* avlodiga mansub endofit zamburug'ining rDNA genining ITS1 va ITS2 uchastkasidagi nukleotidlar ketma-ketligidan foydalangan holda molekulyar genetik usulda identifikatsiya qilindi (2-rasm).

2-rasm. *Aspergillus oryzae* - CI3L ning ITS1 va ITS2 uchastkasidagi nukleotidlari ketma-ketligi, shajara va NCBI xalqaro ma'lumotlar bazasidagi ma'lumotnomasi

Olingan ma'lumotlar NCBI xalqaro ma'lumotlar bazasida BLAST dasturida tahlil qilinib, unga ko'ra: *CI3L* izolyati *Aspergillus oryzae* - *CI3L* ga 91% o'xshash ekanligi aniqlandi. Bu natijalar asosida *CI3L* izolyati *Aspergillus oryzae* - *CI3L* (PV471302) qilib NCBI xalqaro ma'lumotlar bazasiga kiritildi.

Yallig'lanish va koagulyatsiya bir-biri bilan o'zaro ta'sir qiluvchi ikkita asosiy mudofaa tizimidir. Yallig'lanish va koagulyatsiya tromboz va ateroskleroz kabi ko'plab yurak-qon tomir kasalliklarida ishtirok etadi va antikoagulyantlar turli kasalliklarda, ayniqsa yurak-qon tomir kasalliklarida tarqalgan tomir ichidagi

koagulyatsiya va trombozni davolash uchun keng qo'llaniladi [7]. Shu sababli, so'nggi bir necha o'n yilliklarda bir qator inson kasalliklarini davolashda mashhurlikka erishgan, xavfsizroq va samaraliroq antikoagulyantlar va yallig'lanishga qarshi an'anaviy dori vositarini ishlab chiqish zarurati mavjud. Adabiyotlar tahliliga asoslanib shtamnning yallig'lanishga qarshi faolligi ham tekshirildi. Yallig'lanishga qarshi faollik mexanizmini o'rganishda oqsilarni denaturatsiyalanishini *Aspergillus oryzae* - *C13L* ekstraktining kamaytirish qobiliyati o'rganildi (2-jadval).

2-jadval

Aspergillus oryzae - CI3L etanol ekstraktining yallig'lanishga qarshi faolligi

Ekstrakt kontsentratsiyasi, mkg/ml	25	50	75	125	150
Aspirin	49,7	74,1	62,2	52,2	50,2
<i>Aspergillus oryzae - CI3L</i> etanol ekstrakti	39,8	46,8	50,2	60,2	29,9

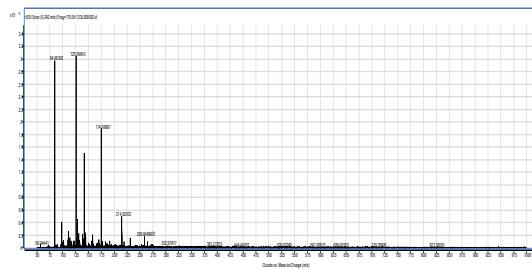
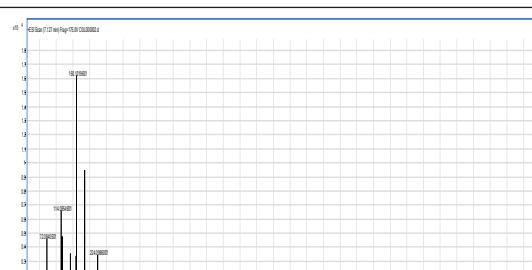
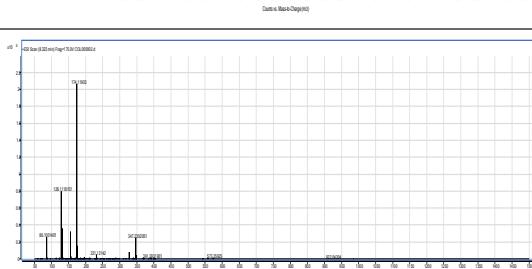
Maksimal ingibitor faollik aspirin-ning etanol ekstraktida kuzatildi, standart yallig'lanishga qarshi preparat 50 mkg/ml kontsentratsiyasida maksimal 74,1% ingibitor faollik ko'rsatdi va 125 mkg/ml kontsentratsiyadagi endofit ekstrakti esa 60,2% ingibitor faollikni namoyon qildi.

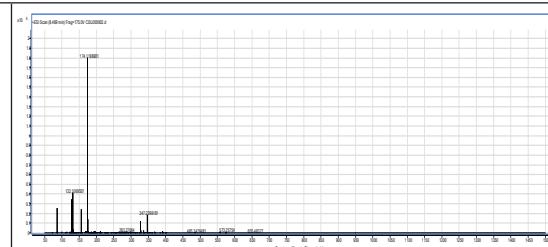
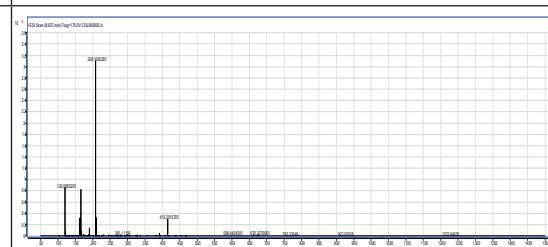
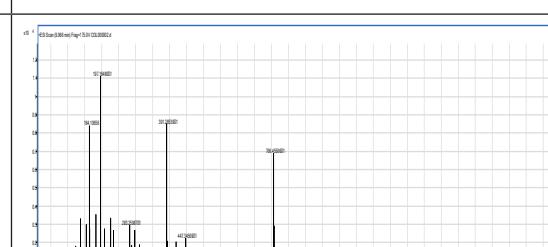
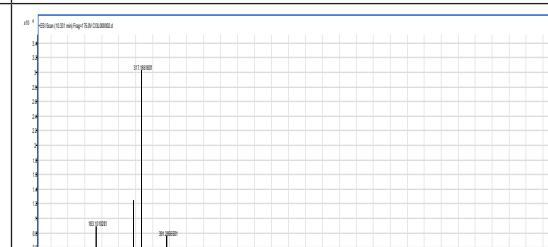
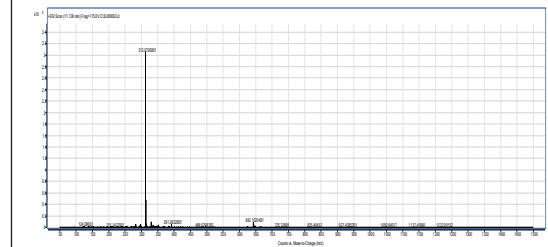
O'zR FA Bioorganik kimyo instituti xodimlari bilan hamkorlikda ek-

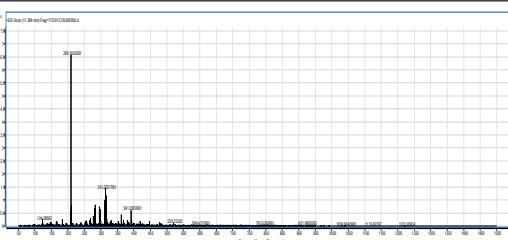
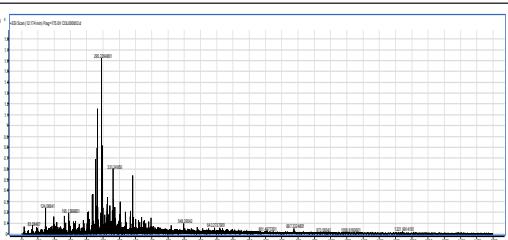
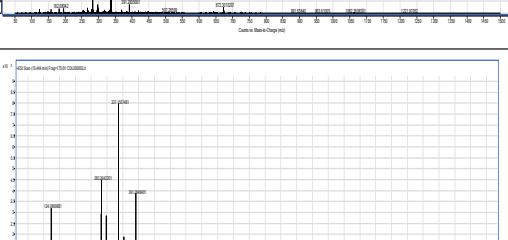
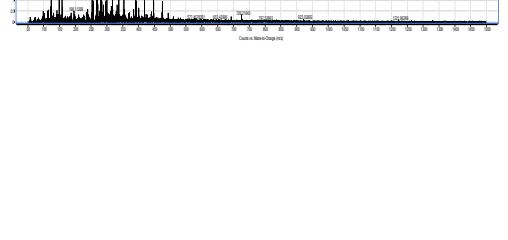
straktlarning ikkilamchi metabolitlarini aniqlash uchun TIC (umumi ion xromatogrammasi) va ekstraktning massa spektral tahlili o'tkazildi. *Aspergillus oryzae - CI3L* endofit zamburug'i umumiyl ekstraktining yuqori darajadagi antikagulyant ko'rsatkichlari - tabiiy birikmalarining turli sinflariga mansub ikkilamchi metabolitlarning mavjudligi bilan izohlash mumkin (3-jadval).

3-jadval

Aspergillus oryzae - CI3L shtammining mass-spektral tahlil analizi

Nº	Chiqish vaqtি	Ion cho'qqisi MC[M]+	Nomi	Sinonimlar	Ion cho'qqisi namunasi
1	0,242	125,99043	Pyrogallol	Benzenetriol Pyrogallic acid	
2		174,99687	Juglone	5-oksi-1,4-naftoxinon	
3	7,127	224,09860	Sinapic acid	3,5-dimethoxy-4-hydroxysulfuric acid	
4	8,323	174,11903	Juglone	5-oksi-1,4-naftoxinon	

5	8,489	174,11889	Juglone	5-oksi-1,4-naftoxinon	
6	8,937	208,10502	Caffeic acid ethyl ester		
7	9,966	164,10656	RR(m,o)-Coumaric acid	2-Methoxy-5-prop-1-enylphenol Eugenol (4-allyl-2-methoxyphe-nol)	
8		197,16480	3,4-DHPEA-AC	Homoveratric acid 3,4-Dimethoxyphenylacetic acid	
9		391,28539	Resveratrol 3-Glucoside	Resveratrol 5-O Glucoside	
10		706,45506	(-)Epicatechin- (2a-7) (4a-8)- epicatechin	3-O-galactoside	
11	10,331	317,18618	Nepetin	Izorhamnetin Rhamnetin Hydroxytyrosol 4-O-glucoside Methyl-quercetin Procatechin acid 6,8-dihydroxy-kaempferol Myricetin	
12	11,128	313,07269	Caftaric acid	Sirsimarinin 5,4'-Dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone; 6,7-Dimethylscutellarein; Skrofullein	

13	11,394	209,16363	Sinapaldehyde	Ethyl 3,4-dihydroxycinnamate; Ethyl caffeoate	
14	12,174	295,22648	N-[3',4'-Dihydroxy-(E)-cinnamoyl]-L-aspartic acid		
15	12,904	295,22773	Caffeic aspergyl acid	N-[3',4'-Dihydroxy-(E)-cinnamoyl]-L-aspartic acid	
16	13,884	337,15575	Demethoxycurcumin	P(3,4,5)-Cumarolquinic acid	
17	15,444	124,08698	3-Methyl-1,2-dihydroxybenzene;	3-Methyl-1,2-benzenediol; 3-Methylpyrocatechin; 3-Methylpyrocatechol; Dihydroxytoluene Guayacol	
18		283,26422	Geraldine	7,4'-Dihydroxy-3'-methoxyflavone Methylgalangyl Biokinin A 4'-Methylgenistein;	
19		337,15574	Demethoxycurcumin		
20		391,284,84	Resveratrol 3-Glucoside		

Aspergillus oryzae – CI3L endofit zam-burug'i ikkilamchi metabolitlarining

umumiyl ekstraktining mass spektral tahlili natijasida polifenollar, flavonoid-

lar, alkaloidlar va boshqalar kabi birikmalar sinfiga tegishli 15 xildan ortiq metabolit aniqlandi.

Xulosa. Shunday qilib, *Cichorium intybus* (Oddiy sachratqi)dan ajratilgan *Aspergillus oryzae* - CI3L endofit zamburug'i yuqori koagulyatsion test nati-jalariga ega bo'lib, pirogallol, juglon, nepetin, resveratrol, geraldin, demetok-sikurkumin, kaftar kislotalari va ularning hosilalari kabi birikmalarning ishlab chiqaruvchisi hisoblanadi, demak bu shtammning ekstraktining antikoagulyant xususiyatlarini aniqlaydi hamda u 125 mkg/ml kontsentratsiyadagi ekstrakti 60,2% yallig'lanishga qarshi ingibitor faollikni namoyon qildi. O'tkazilgan tadqiqotlar ushbu shtammning metabolitlarini potentsial antikoagulyant farmatsevtik moddalar sifatida o'rghanish imkoniyatini ko'rsatdi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Abdalla, M. A.; Matasyoh, J. C. Endophytes as producers of peptides: an overview about the recently discovered peptides from endophytic microbes. *Nat. Prod. Bioprospect.* 2014, 4(5), 257–270.
2. Al-Sna AE. Medical importance of *Cichorium intybus*—A review. *IOSR J Pharm.* 2016;6(3):41–56
3. Annayeva, D. (2022). *Cichorium intybus* lisolation of endophytic microorganisms from plants and identification of biotechnological potential. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 2(6), 54–61. извлечено от <https://www.in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/1755>
4. Arnold, A. E.; Lutzoni, F. Diversity and host range of foliar fungal endo-
- phytes: are tropical leaves biodiversity hotspots?. *Ecology*. 2007, 88, 541–549
5. Hazalin N.A., Ramasamy K., Lim S.M., Wahab I.A., Cole A.Lj, Majeed A.A. Cytotoxic and antibacterial activities of endophytic fungi isolated from plants at the National Park, Pahang, Malaysia. *BMC Complementary and alternative medicine*. 2009, 9:46. 49.
6. Kumari, C.S.; Yasmin, N.; Hussain, M.R.; Babuselvam, M. Invitro anti-inflammatory and anti-arthritis property of *Rhizophora mucronata* leaves. *Int. J. Pharma Sci. Res.* 2015, 6, 482–485.
7. Kuzyieva Nilufar Xusanboy qizi, Abdulmyanova Liliya Ilyasovna, Xamidjonova Zebiniso Muhammadjon qizi. (2024). Endofit zamburug'larning hujayra ichi va hujayradan tashqari metabolitlarining antikoagulyant salohiyati. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13829117>
8. Street, Renée A., Sidana, Jasmeen, Prinsloo, Gerhard, *Cichorium intybus*: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 579319, 13 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/579319>
9. Strobel G, Yang X, Sears J, Kramer R, Sidhu R.S., and Hess W.M., "Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an endophytic fungus of *Taxus wallachiana*," *Microbiology (Reading)*, vol. 142 (Pt 2), pp. 435–440, Feb. 1996, doi: 10.1099/13500872-142-2-435.
10. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. (2010). Traditional herbal remedies for primary health care. WHO Regional Office for South-East Asia. <https://iris.who.int/handle/10665/206024>
11. Синюк И.В., Дударев В.А., /

Свертывающей системы крови и кровоснабжения головки тазобедренного сустава в патогенезе болезни пертеса.

Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 11 (часть 1) – С. 78-80.

РЕЗЮМЕ

БИОАКТИВНОСТЬ ЭНДОФИТА *ASPERGILLUS ORYZAE - CI3L* ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ *CICHORIUM INTYBUS*

Кузиева Нилуфар Хусанбой кызы¹,
Абдулмянова Лилия Ильясова¹,
Дилмуродова Камола Фарход кызы²

¹Институт микробиологии
Академии наук Узбекистана

²Национальный университет
Узбекистана имени Мирзо Улугбека

nilufar_xg@bk.ru

Ключевые слова: эндофитные грибы, *Cichorium intybus*, время рекальцификации плазмы, протромбиновое время, частично активированное тромбопластиновое время, тромбиновое время, фибриноген, противовоспалительное действие, фитохимический анализ, масс-спектральный анализ.

В статье представлены данные об идентификации эндофитного изолята из *Cichorium intybus*, обладающего активностью по антикоагулянтным показателям, с использованием классических и современных методов, а также результаты масс-спектрального анализа общего экстракта вторичных метаболитов. Изолят *CI3L* был идентифицирован как *Aspergillus oryzae* – *CI3L* и зарегистрирован в международной базе данных NCBI (PV471302). В составе общего экстракта обнаружено более 15 соединений, включая пирогаллол, юглон, непетин, ресвератрол, геральдин, деметоксикуркумин, кофейные кислоты и их производные, которые обладают антикоагулянтной и противовоспалительной активностью.

SUMMARY

BIOACTIVITY OF THE ENDOPHYTE *ASPERGILLUS ORYZAE - CI3L* ISOLATED FROM *CICHORIUM INTYBUS*

Kuziyeva Nilufar Xusanboy qizi¹,
Abdulmyanova Liliya Ilyasovna¹,
Dilmurodova Kamola Farhod qizi²

¹Institute of Microbiology,
Academy of Sciences of Uzbekistan

²Mirzo Ulugbek National University of
Uzbekistan

nilufar_xg@bk.ru

Keywords: endophytic fungi, *Cichorium intybus*, plasma recalcification time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen, Anti-inflammatory activity, phytochemical analysis, mass-spectral analysis.

The article presents data on the identification of an endophytic isolate from *Cichorium intybus* with anticoagulant activity using classical and modern methods, as well as the results of mass-spectral analysis of the total extract of secondary metabolites. The *CI3L* isolate was identified as *Aspergillus oryzae* – *CI3L* and registered in the NCBI international database (PV471302). The total extract contains over 15 compounds, including pyrogallol, juglone, nepetin, resveratrol, geraldin, demethoxycurcumin, caffeic acids, and their derivatives, which exhibit anticoagulant and anti-inflammatory activities.

ГЛИЗИМЕД ФИТОКОМПОЗИЦИЯСИНИ ПРЕКЛИНИК ТОКСИКОЛОГИК ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

Қурбанниёзова Юлдуз Аллабергановна

Тошкент тиббиёт академиясининг Урганч филиали.

yulduz271191@gmail.com

Калит сўзлар: гипоксия, глизимед, ўткир ва сурункали захарланиш, тадқиқиот хайвонлари.

Доривор ўсимликлар экстрактлари йифиндиши шартли равища глизимед деб номланган. Глизимеднинг уч турдаги лаборатория хайвонларига: сичқонлар, каламушлар ва қуёнларга таъсирини ўрганиш бўйича ўткир ва сурункали қўлланилиб ўтказилган экспериментлардан олинган натижалар, препарат энтерал юборилгандан ички аъзоларга токсик таъсир кўрсатмайди деган хуносага келишга имкон берди.

Долзарблиги. Соғлиқни сақлаш муаммолари, хусусан, инсон ҳаёти ва хавфсизлигига таҳдид бутун дунё бўйлаб долзарб муаммога айланди. Соғлиқни сақлаш соҳаси барча одамларнинг арzon ва сифатли дори воситаларидан фойдаланиш имкониятларини таъминлаш учун янги дори воситаларини ишлаб чиқишида давом этмоқда. Тиббиётда қўлланилиши мумкин бўлган янги дори воситасини яратишда унинг хавфсиз эканлигига ва қўйилган мақсадларни бажарилишига ишонч ҳосил қилиш учун кенг қамровли тадқиқотлар ўтказилиши лозим.

Клиникадан олдинги синовлар уларнинг максимал хавфсизлиги ва

ахлоқий меъёрларга мос келиши учун энг қатъий қоидаларга муовифик ўтказилади. Улар биринчи на вбатда хавфсиз ва кейин самарали эканлигига ишонч ҳосил қилиш учун такомиллаштирилган даволаш усуларини синааб кўриш учун ўтказилади. Бунинг учун турли даражадаги илмий тадқиқотлар ўтказишнинг маълум бир тартибига риоя қилиш лозим, улардан энг муҳими клиникадан олдинги экспериментал тадқиқотлар босқичида ўткир ва сурункали заҳарлилик, пирогенлиқ, кумулятив, аллергик ва бошқа таъсиrlарни баҳолаш ҳисобланади [27, 28, 61, 74].

Тадқиқот усуллари. Глизимеднинг ўткир заҳарлилиги жинсий етук оқ сичқонлар, каламушлар ва қуёнларда ўрганилди. Кемирувчиларда ўтказилган тажрибаларда ҳайвонлар тасодифий равища ҳар бири 6 тадан гуруҳларга ажратилди. Рандомизациянинг мақбуллиги мезони лаборатория ҳайвонларида касаллик белгиларининг йўқлиги, жинс ва тана вазни бўйича гуруҳларнинг гомогенлиги ($\pm 20\%$) билан белгиланди. Оқ сичқонлар ва каламушларда глизимед 500 дан 8000 мг/кг гача бўлган дозаларда

металл зонд ёрдамида меъда ичига юборилди. Ўрганилаётган экстрактнинг катта дозаларига эришиш учун ҳайвонларга 30 дақиқалик интервал билан 2-3 соат давомида (6 мартагача тақорий юбориш) қайта-қайта киритилди. Назорат гуруҳидаги ҳайвонларга аналогик усуслар билан тегишли ҳажмдаги дистилланган сув (6 инъекциягача) юборилди. Қуёнларда глизимеднинг ўткир заҳарлилиги ни ўрганишда 2,2-2,8 кг оғирлиқдаги Шиншилла насли қуёnlаридан фойдаланилди, уларнинг ҳар бири глизимедни 2000 дан 10000 мг / кг гача бўлган дозаларда бир марта меъда ичига қабул қилди. Назорат гурухининг қуёnlари худди шундай схемада аналогик ҳажмдаги дистилланган сувни қабул қилишди. Тажрибадан сўнг, кемиравчилар ҳам, қуёnlар ҳам 14 кун давомида кузатув остига олинди. Интоксиациянинг клиник белгилари, умумий ҳолати кўрсаткичлари қайд этилди. Тажриба бошланишидан олдин, шунингдек, икки ҳафта давомида ҳайвонларнинг вазни ўлчанди, озуқа ва сув сарфи ҳисоби олиб борилди.

Глизимеднинг субхроник заҳарлилиги 120-130 грамм оғирлиқдаги 40 та оқ каламушда ўрганилди, улар 30 кун давомида ҳар куни препаратнинг сувли эритмаларини қабул қилишди. Ҳайвонлар ҳар бир гуруҳга 10 та ҳайвондан иборат 4 та гуруҳга ажратилиди: 1-гуруҳ ҳайвонлар глизимедни 25 мг/кг дозада; 2-гуруҳ бу препаратни 250 мг/кг дозада; 3-гуруҳ 500 мг/кг дозада қабул қилган; 4-гуруҳ назорат гуруҳи сифатида ҳизмат қилди.

Тадқиқот бошланишидан олдин ва эксперимент давомида (ўткир ва

субхроник тажриба), ўрганилаётган воситани ҳар куни меъда ичига юборилгандан кейин эҳтимолий интоксиациянинг клиник белгилари қайд этиб борилди: ҳайвонларнинг умумий аҳволи, озуқа ва сув истеъмоли, ҳар 3 кунда тана вазнининг ўзгариши, хулқатвор хусусиятлари, жисмоний фаоллик, таъсиротларга жавоб реакцияси, нафас олиш частотаси ва чуқурлиги, жун, тери қопламалари ва шиллиқ пардаларнинг ҳолати, нажас массалари баҳолаб борилди. Барча лаборатория ҳайвонлари бутун эксперимент давомида стандарт вивариум шароитида сақланиши ва тўлиқ лаборатория овқатланиш рационида, сувдан эркин фойдаланиш имконияти билан бўлдилар. Охирги муолажадан бир кун ўтгач, барча гурухлардаги ҳайвонларнинг дум венасидан таҳлил учун қон олинди ва BC-20s гематологик анализаторида (Mindray, Хитой) қон кўрсаткичлари аниқланди. Кейин, енгил наркоз остида каламушларда бир моментли декапитация йўли билан биокимёвий текширувлар учун қон йиғилди, ички аъзолари эса макроскопик текширувдан сўнг морфологик тадқиқотлар учун 10% формалин эритмасига фиксация қилинди. BA-88A биокимёвий анализаторида (Mindray, Хитой) қон зардобидаги АсАТ, АлАТ, ИФ ва ГГТ фаоллиги; глюкоза, умумий оқсил ва умумий билирубин (CYPRESS Diagnostics фирмаси реактив тўплamlари, Белгия) таркиби аниқланди.

Заҳарлилик кўрсаткичлари бўлиб ҳизмат қилди: ҳайвонларнинг хатти-ҳаракати, яшовчанлиги, ўлим вақти, интоксиация белгиларининг пайдо бўлиши, тана вазнининг дина-

микаси, қоннинг гематологик ва био-кимёвий кўрсаткичлари.

Барча экспериментлар «Экспериментал ёки бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш тўғрисида»ги Европа конвенцияси (Страсбург, 1986) талабларига мувофиқ ва Россия Федерациясининг «Ҳайвонларга шафқатсиз муносабатда бўлишдан ҳимоя қилиш тўғрисида»ги Федерал қонунига мувофиқ амалга оширилди (01.01.1997).

Тадқиқот натижалари Biostat 2009 дастурий пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Маълумотлар ўртача қиймат (M) ва ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m) кўринишида тақдим этилди. Тадқиқот гурухлари орасидаги фарқ ҳақидаги статистик гипотезаларни текшириш учун Стьюдент мезонларидан фойдаланилди. 95% ёки ундан ортиқ эҳтимоллик дарражасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли ўзгариш сифатида қабул қилинди ($p < 0,05$).

Тажрибалар натижалари шуни кўрсатдики, барча лаборатория ҳайвонларини 14 кун давомида кузатганда, ўлим ҳолатлари қайд этилмади. Барча ҳайвонлар: каламушлар, сичқонлар ва қуёнлар тирик. Барча гурухлардаги тажриба ҳайвонларининг фаоллиги меъёрда. Ҳаракатларни мувофиқлаштириш бузилмади. Рефлектор ҳаракатлар ўзгармади. Тери қопламалари тоза, жуни ялтираган, сезгирилик мавжуд. Бош, танаси ва оёқ-қўлларидағи жун қопламаларининг тушиши ёки бошқа шикастланишлари қайд этилмади. Табиий тешиклар атрофидаги жунларнинг ҳолати ҳам ўзгармади. Эркак ка-

ламушлар можъ халтасининг териси шикастланишсиз ва шишмаган ҳолатда. Тери паразитлари ва уларнинг ҳаётий фаолиятининг излари мавжуд эмас.

Кўз шиллиқ пардалари пушти, қараш билан қопланмаган, шишлар йўқ, нам, силлиқ, ялтироқ. Кўзлардан оқмалар мавжуд эмас. Буруннинг шиллиқ қавати пушти, ялтироқ, шишсиз нам. Бурундан оқмалар мавжуд эмас. Барча ҳайвонларда тишлар сақланиб қолган, оғиз бўшлиғининг шиллиқ қавати оч пушти рангда, яралар, шишлар, қон кетишилар ва бошқа ўзгаришлар мавжуд эмас. Озуқа истеъмоли меъёрда ва мосравища дефекация мунтазам. Нажас шаклланган, диурез мунтазам. Глизимед қабул қилингандан 14 кундан сўнг, экспериментдан четлатилган сичқонлар, каламушлар ва қуёнларнинг танаси ташқи кўздан кечирилганда, барча ҳайвонларнинг гавда тузилиши пропорционал, тўлалиги қониқарли эканлиги аниқланди. Шундан хулоса қилиш мумкинки, ўрганилаётган глизимед препаратининг ўткир заҳарлилиги мавжуд эмас. Ўлим ҳолатлари кузатилмаганлиги сабабли $ЛД_{50}$ (ўртача ўлим дозаси) ни ҳисоблашнинг иложи бўлмади. Ўткир заҳарлилигини ўрганиш натижалари *glycyrhiza glabra*, *hipericum scabrum*, *ziziphora pedicellata* ва *mediazia macrophylla* доривор ўсимликлардан ажратиб олинган, тадқиқ этилган экстрактни нисбатан хавфсиз дори воситалари гурухига киритиш имконини берди.

Глизимеднинг турли дозаларда ошқозон ичига юборилганидан кейин субхроник заҳарлилиги (30 кун давомида) ўрганилди. Ташқи кўрик

пайтида барча каламушлар гавда тузилиши пропорционал, қониқарли озиқланишга эга эканлиги аниқланди. Табиий тешниклардан оқмалар аниқланмади. Жунлари ялтироқ, тоза кўринишга эга, соч тўкилиш соҳалари мавжуд эмас. Тишлар сақланган. Кўзга кўринадиган шиллиқ пардалар рангпар, ялтироқ. Эркакларининг жинсий аъзолари тўғри ривожланган. Оёқ ва қўллар панжаларининг деформациялари ёки шишлари йўқ. Терида ўзгаришлар, таъсиrlаниш, гиперемия кузатилмади.

Ўрганилаётган препаратнинг турли дозаларини олган ҳайвонлар ва плацебо олган назорат ҳайвонлари ўртасида субхроник экспериментда ўтказилган тадқиқотлар давомида тана вазни ва унинг ортишида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланмади.

Гематологик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, каламушларда препаратни оғиз орқали қабул қилгандан кейин қон тизими томонидан токсик таъсиrlар қайд этилмади.

Лаборатория ҳайвонларида препаратни турли дозаларда узоқ вақт қўллагандан сўнг, қон зардобининг биокимёвий хусусияtlарида ўзгаришлар аниқланмади, бу ички аъзоларга токсик таъсиrlар йўқлигини тасдиқлайди. Турли дозаларда глизимед юборилган ҳайвонлар ва назорат ҳайвонлари (плацебо) гурухлари ўртасида ички аъзоларнинг мутлақ ва нисбий вазнида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар кузатилмади.

Глизимеднинг уч турдаги лаборатория ҳайвонларига: сичқонлар, каламушлар ва қуёнларга таъсирини ўр-

ганиш бўйича ўткир экспериментда олинган натижалар, препарат энтерал юборилганда ички аъзоларга токсик таъсиrl кўрсатмайди, деган холосага келишга имкон берди.

Патологик анатомик текширувда қўйидаги натижалар қайд этилди. Кўкрак ва қорин бўшлиғида суюқлик мавжуд эмас. Кўкрак ва қорин бўшлиғи ички аъзоларининг жойлашвида бузилишлар кузатилмади. Плевра ва қорин парданинг париетал ва висцерал қатламлари нозик, ялтироқ, силлиқ эди. Лимфа тугулари кулранг тусли, юмaloқ шаклда, силлиқ юзали ва зич оқимтири рангли капсулага эга. Тугулар ўзаро ва ёндош тўқималар билан ёпишмаган. Сўлак безлари овалсимон шаклда, сарғиш рангда, ўртача зич, кесмада – донадор кўринишида.

Қалқонсимон без пушти-қизил рангда, одатдаги ўлчам ва шаклда, ўртача зич консистенцияда. Тимус тўш суягининг сописи олдида, кўкс оралиғида, ёғ тўқималари орасида ётган, рангпар, бироз пушти рангдаги силлиқ ҳосила кўринишида. Ўлчамлари ва зичлиги ўзгаришсиз.

Аорта интимаси силлиқ, ялтироқ, оқиши рангга эга. Аорта диаметри ўзгармаган. Перикард вараклари нозик, ялтироқ, силлиқ. Юракнинг ўлчами ва шакли ўзгаришсиз. Чап қоринча қисқарган ҳолатда, ўнг қоринчада тўқ қизил қуйқалар ва суюқ қон мавжуд. Юрак клапанлари нозик, ялтироқ, силлиқ. Юрак мушаклари кесмада бир хил жигарранг тусда, ўртача зичликда.

Трахея ва йирик бронхлар бўшлиғи ўзгармаган, шиллиқ қавати

ялтироқ, силлиқ, рангпар тусга эга. Ўпка ҳаволи, пайпаслаганда зичланишларсиз, оч пушти рангда.

Қизилўнгачнинг шиллиқ пардаси ялтироқ, силлиқ, рангпар тусга эга. Ошқозон одатдаги ўлчам ва шаклга эга. Озиқ моддалар билан тўлган. Ошқозоннинг шиллиқ қавати бурмали, ялтироқ, силлиқ. Йўғон ичакнинг шиллиқ қавати кулранг тусда, ялтироқ, силлиқ.

Жигарнинг шакли ва ҳажми ўзгармаган. Жигар юзаси силлиқ, бир хил тўқ қизил рангда, капсуласи юпқа, тиник. Кесимдаги жигар тўқимаси тўлақонли, ўртacha зичликда.

Ошқозон ости бези одатдаги шакл ва ўлчамда, ўртacha зичликда, оқимтири, бир оз пушти рангда, бўлакли.

Талоқ одатдаги шаклда, тўқ қизил рангда, ўртacha зич консистенцияда, бурмалантган капсула билан. Кесмада талоқнинг тўқ қизил фонида майда кулранг фолликулалар кўринади.

Буйракларнинг ўлчами ва шакли ўзгармаган. Буйрак юзаси жигарранг, силлиқ, капсуласи зич, оқимтири рангда, осон ажратилади. Буйрак кесмасида пўстлоқ ва мия моддалари яққол ажратилади. Буйрак усти безлари овалсимон шаклда, ранги оқимтири, одатдаги ўлчам ва зичликда.

Сийдик пуфаги оз миқдордаги тиник сийдик билан тўлган. Сийдик пуфаги шиллиқ қавати бурмасимон, ялтироқ, оқимтири рангда.

Эркакларининг мояклари оқимтири рангда, одатдаги ўлчам ва зичликда, кесмада юзаси донадор, бир хил оч рангда. Капсуласи зич, тиник эмас.

Бош миянинг қаттиқ пардаси зич, оқимтири рангта эга, осон ажралади, мия моддаси билан битишмалар йўқ.

Мия моддаси одатдаги зичликда. Бош мия эгатлари ва эгриликлари яхши ифодаланган. Миянинг фронтал кесимида кулранг ва оқ моддалари аниқ ажратилади. Мия қоринчалари одатдаги катталикда, кентайишлар йўқ.

Хулоса. Шахсий тадқиқотимиз натижаларига кўра, глизимед ҳайвонларнинг физиологик ҳолатига салбий таъсири кўрсатмаслиги аниқланди.

Шундай қилиб, токсикометрия натижалари, препаратни ўткир ва субхроник қўлланилишидан кейинги даврда экспериментал ҳайвонларнинг кузатуви маълумотлари, шунингдек физиологик, биокимёвий, гематологик ва патоморфологик текширувлар маълумотлари «Глизимед» препаратини деярли заҳарли бўлмаган доривор моддалар V синфига киритиш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

- Бердина Е.Л., Гапанович В.Н., Живень Г.А. и соавт. Фармакотерапевтическая эффективность инфузионного раствора реогемин в экспериментах *in vitro* и *in vivo*//Современные технологии в медицинском образовании: международная научно-практическая конференция посвящённое 100-летию Белорусского государственного университета (Минск, 1-5 ноября). -2021.

- Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б. Биомедицинское (до-клиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств.// Методические рекомендации. Москва, ФМБА России МР.21.44.- 2017.

- Болдырева Ю.В., Лебедев И.А. Особенности антиоксидантного действия олиго пептидов в системе *in vitro* в присутствии α -токоферола и β -каротина // в сборнике: Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медици-

не. сборник материалов всероссийской научно-практической конференции. - 2018.

4. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2002. - №4.

5. Бурых Е.А., Сергеева Е.Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии // Физиол. человека. - 2008. -Том 34, № 6.

6. Васильев К.Ю., Киселева А.А., Хаанов В.А. Влияние комбинации янтарной и глутаминовой кислот на энергетический обмен печени мышей при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - Том 147, № 3.

7. Власенко А. В., Корякин А. Г., Евдокимов Е. А. Высоко поточная оксигеноте-

рапия при лечении острой дыхательной недостаточности различного генеза: возможности и перспективы // Неотложная медицина. -2017. - №3.

8. Ледяйкина Л.В., Балыкова Л.А., Герасименко А.В. и соавт. Некоторые аспекты патогенеза ишемически-гипоксических поражений //. Самарский научный вестник. -2015. -№ 2(11

9. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Янги фармакологик фаол бирималарни гепато-билиар тизим фаолиятига тъъсирини экспериментал ўрганиш// Услубий қўлланма, Тошкент. -2017.

10. Fu Q., Colgan S.P., Shelley C.S. Hypoxia: the force that drives chronic kidney disease // Clin. Med. Res.- 2016

11. Xakimov Z.Z., Raxmanov A.X., Kurbanniyozova Y.A. Influence of Mix of Medicinal Plants on the Courseof Different Types of Hypoxia //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12(3)

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ ДОКЛИНИЧЕСКИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИЗИМИРОВАННОЙ ФИТОКОМПОЗИЦИИ Курбанниёзова Юлдуз Аллабергановна

Ургенчский филиал Ташкентской
медицинской академии

yulduz271191@gmail.com

Ключевые слова: гипоксия, глизимед, острое и хроническое отравление, экспериментальные животные.

Сумма экстрактов лекарственных растений условно называется глизимедом. Результаты острых и хронических экспериментов по воздействию Глизимеда на трех видах лабораторных животных: мышах, крысах и кроликах позволили сделать вывод, что препарат не оказывает токсического действия на внутренние органы при энтральном введении.

SUMMARY

METHODS OF PRECLINICAL TOXICOLOGICAL STUDY OF GLYZIMED PHYTOCOMPOSITION Kurbanniyozova Yulduz Allaberganova

Urgench branch of the Tashkent Medical Academy

yulduz271191@gmail.com

Key words: hypoxia, glizimed, acute and chronic poisoning, research animals.

The sum of medicinal plant extracts is conditionally called glizimed. The results of acute and chronic experiments on the effect of Glizimed on three types of laboratory animals: mice, rats and rabbits allowed us to conclude that the drug does not have a toxic effect on internal organs when administered enterally.

УДК 616.8;577.2.04;612.8

**ГИПОТИРЕОЗ КАСАЛЛИГИ МОДЕЛЛАШТИРИЛГАН КАЛАМУШЛАР
ҲОЛАТЛАРИ ВА БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИНИ ВА БОШ МИЯ
СИНАПТОСОМАСИДАГИ КАЛЬЦИЙ МИҚДОРИНИ АНИҚЛАШ**

**Қозоқов Ислом Баҳтиярович, Дедабоев Жобир Исмоил ўғли,
Хошимов Нозим Нумонжонович**

Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти.

Тошкент, Ўзбекистон

Khoshimovn@gmail.com

Калит сўзлар: Синаптосома, когнитив ҳолатлар, Гипотиреоз касаллиги,-
биокимёвий кўрсаткичлар, гормонлар.

Ушбу тадқиқотда биз 21 кун давомида оғиз орқали оқ зоциз еркак қаламушларга мерқазолил (2,5 мг / 100 г) юбориш орқали гипотиреоз експериментал моделини ишлаб чиқдик ва синаб кўрдик. Гипотиреознинг пайдо бўлиши клиник белгиларни (иштаҳанинг пасайиши, летаргия, ич қотиши, соч тўкилиши) кузатиш ва McGraw шкаласи бўйича таҳлил қилинган Очиқ майдон тести ёрдамида хатти-ҳаракатларни баҳолаш билан тасдиқланган. Гипотиреоз қаламушлар назорат билан солиштирганда локомотор ва кашфиёт хатти-ҳаракатларнинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди, бу марказий асаб тизимининг фаолияти сусайганлигини кўрсатади. Модел қаламушларда биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши ва бош мия синаптосомаларида кальций миқдорининг сусайиши ҳам аниқланди. Ушбу натижалар гипотиреоз кассалиги шароитида биологик фаол бирикмаларнинг бош мия синаптосома функциясига таъсирини кейинги тадқиқотлар учун моделнинг

ишончлилигини қўллаб-қувватлади.

Кириш. Гипотиреоз - бу қалқонсимон без гормонларининг етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги билан тавсифланган кенг тарқалган эндокрин касаллик бўлиб, бу чуқур метаболитик, нейрофизиологик ва хатти-ҳаракатларнинг бузилишига олиб келади. Марказий нерв тизимида қалқонсимон бези гормонларининг этишмовчилиги нейромедиаторлар алмашинувига, синаптик пластикликга ва нейронларнинг қўзғалувчанигига таъсир қиласи, бу эса когнитив ва хатти-ҳаракат функцияларининг бузилишига олиб келади [1].

Ҳайвонларда ишончли гипотиреоз моделини яратиш билан боғлиқ мия дисфункцияси асосидаги молекуляр ва хужайра механизмларини ўрганишда қулай модел ҳисобланади. Қалқонсимон без гормонлар синтезининг кучли ингибитори бўлган мерқазолилни юбориш орқали кемирувчиларда гипотиреозни қўзғатишнинг яхши тасдиқланган усули ҳисобланади [2,3].

Ушбу тадқиқотнинг мақсади синаптосомал фаолликларда юзага келадиган ўзгаришларни тадқиқ қилиш мақсадида каламушларда экспериментал гипотиреоз моделини ишлаб чиқиш ва тасдиқлашдан иборат.

МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР

Гипотиреоз моделини чақириш методи.

Дастлаб Гипотиреоз моделини яратиш учун оғирлиги 220 г бўлган лаборатория оқ насилисиз эркак каламушлар ишлатилган. Лаборатория ҳайвонларини стандарт парҳез билан озиқлантирилди: а) Ичимлик сувига шакар қўшиб берилди. Умумий озиқ-овқатнинг 0,2% миқдорида холестерин: 1 каламуш учун 4-6 мг. Маргарин умумий озиқ-овқатнинг 2% миқдорида. Гипотиреоз модели каламушларга 21 кун давомида оғиз бўшлиғига маҳсус ошқозон зонди ёрдамида мерказолил (2,5 мг/100 г тана вазнига) юбориш орқали чақирилди [4]. Марказий нерв тизимишинг фаоллигини индукциядан олдин ва кейин баҳолашда «Очиқ майдон» тести ўтказилди. Хулқ-атвор фаоллиги McGraw шкаласи ёрдамида горизонтал ва вертикал ҳаракатлар, бошни пастга тушириш ва груминг хулқ-атвори каби параметрларни баҳолаш орқали баҳоланди. Ҳайвонларда ҳар қуни иштаҳанинг ўзгариши, ич қотиши, летаргия ва жун қоплами ҳолатидаги ўзгаришлар каби клиник белгилар кузатилган.

Каламуш бош мияси синаптосомасини ажратиб олиш услуби

Тадқиқотларда каламуш бош мияси синаптосома супензияси диф-

ференциал центрифугалаш асосида, C.W.Cotman [5] томонидан ишлаб чиқилган ва модификацияланган [6] услуби ёрдамида ажратиб олинди.

Каламуш дислокация усулида жонсизлантирилиб, бош мия соҳаси жарроҳлик усулида очилди ва бош мия ажратиб олинди. Бош мия препарати музли эритма шароитида, 1:10 нисбатда – сахароза (0,32 М), Трис-HCl (0,01 М), ЭДТА (0,5 мМ) таркибли инкубация муҳитида ($pH=7,4$) гомогенат ҳолатига келтирилди. Тажрибаларда каламуш мия синаптосомалари 2/4 босқичли центрифугалаш асосида [7] ажратиб олинди. Бунда 1-центрифугалаш 4500 айланиш/минут тезлиқда 10 минут давомида амалга оширилди ва хосил бўлган супернатант 14000 айланиш/минут тезлиқда 20 минут давомида 2-босқичда центрифугаланиб синаптосомалар супензияси хосил қилинди ва тажрибаларда фойдаланилди.

Тажрибаларда Ca^{2+} мавжуд бўлган ($CaCl_2$ – 2 мМ) ва Ca^{2+} мавжуд бўлмаган эритмалардан (2 мМ ЭГТА қўшилган) фойдаланилди. Синаптосомалар супензиясини тайёрлаш ишлари $-4^{\circ}C$ ҳарорат шароитида амалга оширилди.

Тажрибаларда фойдаланилган – Нерес, ЭДТА, глюкоза, L-глутамат («Sigma», АҚШ), $NaCl$, KCl , $MgCl_2$, NaH_2PO_4 , $CaCl_2$, ДМСО («Реахим», Россия) фирмаларида ишлаб чиқарилган ва тажрибалар учун тозалик квалификациясига эга ҳисобланади.

Синаптосомалар – аксондан узилган туташган нерв учлари, синаптик везикулалар, пресинаптик мембраналар, синаптик комплекслар бўлиб,

улардаги постсинаптик мембраналар, ёки қалинлашган жойлари пресинаптик мембраннынг алоҳида участкалари билан боғланганилигича ва постсинаптик қалинлашган жойлари ажралганилигича қолади.

Каламуш бош мия синаптосомалари $[Ca^{2+}]_{in}$ концентрациясининг ўзгаришини ўрганиш услуби.

Каламуш бош мия синаптосомалари суспензия муҳитида $[Ca^{2+}]_{in}$ концентрациясининг ўзгариши Grynkiewicz ва бошқ. томонидан ишлаб чиқилган услуб [8] ёрдамида ҳисобланди.

Синаптосомалардаги хужайра ички кальций концентрациясини (1×10^8 кл/мл) аниқлашда юқори даражада сезгирилкка эга бўлган Fluo-4 AM флуоресцент зондидан фойдаланилди.

Тажрибаларимизда Fluo-4 AM реактивинин 1 мМ лик эритмасини олиш учун 1 мг қуқун шаклидаги Fluo-4 AM флуоресценсия зондини 135 мкл ДМСОда эритилди. Тажрибадан оддин ДМСОдаги Fluo-4 AM эритмаси хона ҳарорати муҳитида ушлаб турилди. 2 мл Кребс-рингер буферига 80 мкл синаптосома ва 12 мкл Fluo-4 AM қўшилди ва 30 дақиқа давомида $37^{\circ}C$ да инкубация қилинди. Fluo-4 AM - кальцийга юқори даражада яқин бўлган флуоресцент Ca^{2+} хелатори ҳисобланади. Fluo-4 AM хужайра ичидағи кальций ионларини юқори сезувчанлик, паст цитотоксиклик, хужайра ичига яхши кириб борадиган юқори таркибга эга бўлган ацетилметил эфири AM ни специфик аниқлай олади, хужайра ичидағи эстераза билан парчаланиб кетгандан сўнг, кальций ионлари билан боғланиш учун

хужайрада қолади ва кучли флуоресценсияни ҳосил қиласи.

Инкубациядан сўнг, муҳитда қолган бўёқ икки марта ювилди ва стандарт муҳитда центрифугалаш орқали олиб ташланди. Тажрибаларда биз 5×10^6 хужайра/мл ячейкадаги хужайра концентрациясидан фойдаландик [9].

Тажрибаларда Fluo-4 AM -флуоресценсијаси 488 нм тўлқин узунлигидаги нурланиш ёрдамида қўзғатилди ва 506 нм тўлқин узунлигидан нур оқими оқали қайд қилинди ва максимал флуоресценция қиймати (F_{max}) сифатида қабул қилинди. ЭГТА (1 мМ) инкубацияси шароитида, яъни $[Ca^{2+}]_{out} = 0$ мМ шароитда минимал флуоресценция қиймати (F_{min}) қуйидаги тенглама ёрдамида ҳисобланди:

$$F_{min} = [(F_{max} - F_{Fluo-4AM}) / 3] + F_{Fluo-4AM}$$

Бунда $F_{Fluo-4AM}$ – Ca^{2+} -сезгирилк зонд – Fluo-4 AM (5 мкМ) инкубацияси шароитида каламуш мия синаптосомалари флуоресценсијаси қийматини ифодалайди. Тажрибаларда флуоресценция интенсивлиги қиймати – спектрофлуориметр (USB 2000, США) қурилмаси ёрдамида қайд қилинди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш

Олинган натижалар OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, АҚШ) маҳсус дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Натижалар *n* марта тажрибийликда амалга оширилган тажрибалар натижаларининг $M \pm m$ шаклида келтирилган бўлиб, M – ўртача арифметик қиймат ва m – стандарт хатолик қийматини ифодалайди. Шунингдек, тажриба натижалари

ва назорат гурухи ўртасидаги қийматларнинг статистик ишончлилик даржаси Стыюдент t -мезони асосида ҳисобланди ва $p<0,05$, $p<0,01$ қийматларда статистик ишончли деб баҳоланди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

Мерказолил юборилган қаламушларда гипотиреознинг классик белгилари, жумладан, иштаҳанинг пасайиши, ич қотиши, летаргия ва қисман жун тўкилиши кузатилди.

Хулқ-атвор кузатувлари назорат гурухи билан таққослаганда, гипотиреоз модделаштирилган қаламушларда:

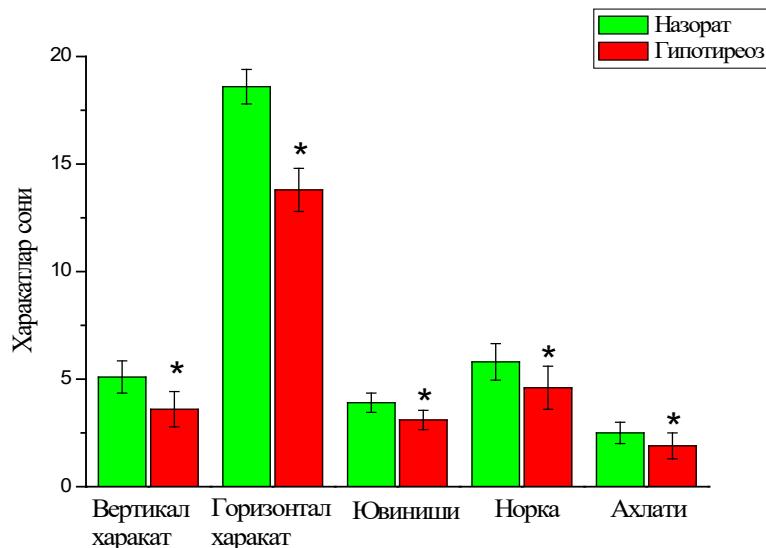
- Горизонтал ҳаракатнинг камай-

иши (секторларни кесиб ўтиш камайган).

- Вертикал ҳаракатни камайиши (орқа оёқларда тик туриш камайган).
- Ўрганиш ва изланниш функциялар сустлашиши
- Ўз-ўзини парвариш қилиш хатти-ҳаракатларининг сустлашиши.

Ушбу натижалар умумий ҳаракат ва изланувчанлик фаоллигининг сезиларли даражада пасайишини кўрсатади.

Хулқ-атвор таҳлили шуни кўрсадики, экспериментал гипотиреоз қаламушлар назорат гурухига нисбатан ҳаракат ва изланувчанлик сезиларли даражада пасайишини кўрсатди (1-расм).



1-расм. Очиқ майдон тестида З дақиқа давомида когнитив хатти-ҳаракатлари.

Ушбу натижалар спонтан ва мақсадга йўналтирилган хатти-ҳаракатларнинг умумий сусайишини кўрсатади, бу гипоактив хатти-ҳаракатлар ҳолатини акс эттиради.

Ҳаракат ва изланувчанлик фаоллигининг пасайиши қалқонсимон без

гормонлар етишмовчилиги марказий нерв тизимининг ишини, еҳтимол унинг дофаминергик, серотонергик ва норадренергик нейромедиаторлар ўтказувчанилигига, шунингдек, митохондриял метаболизмга ва нейронларнинг қўзғалувчанилигига таъсири

орқали ёмонлашишини кўрсатади.

Хусусан, ўзини парвариш қилиш хулқ-атворининг пасайиши одатда нейроендокрин дисрегуляция билан боғлиқ бўлган қўзғалиш, мотивация ёки аффектив ҳаракатнинг пасайишини кўрсатиши мумкин. Бу гипотиреоз кўпинча психомотор кечикиш, когнитив сустлик ва депрессияга ўхшаш аломатлар билан боғлиқ бўлган одамлардаги клиник кузатувларга мос келади [10].

Умуман олганда, бу натижалар қалқонсимон без гормонлари ҳаракат, кашфиёт ва мотивацион хатти-ҳаракат остида ётган нейрон занжирларни модуляция қилишда ҳал қилувчи рол ўйнайди деган гипотезани қўллаб-куватлайди. Шундай қилиб, гипотиреоз модели каламушларда кутилилган хатти-ҳаракатлар фенотипи

гипотиреоз билан боғлиқ кайфият ва моторика бузилишларининг нейробиологик асосларини ўрганиш учун ҳақиқий модел бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Ушбу тажрибалардан сўнг гипотиреоз моделлаштирилган каламушлардаги қалқонсимон безининг ўзгаришларини, қон таркибининг биокимёвий кўрсаткичларини аниқладик.

Экспериментал гипотиреоз моделини текширишда қалқонсимон без Ултратовуш ҳолати (УЗИ аппарат: SonoScape, модель X3(VET)) ускунасида текширилганда назорат гуруҳидаги каламушлар қалқонсимон без ҳажмига нисбатан модел каламушлардаги қалқонсимон без ҳажми 2-3 маротаба катталашганини аниқладик (2-расм).

Софлом



Гипотиреоз



**2-расм. Қалқонсимон безнинг ултратовуш тасвири
(SonoScape X3 vet.)**

Кейинги босқичларда бош мия гомогенат суспензияси биокимёвий кўрсаткичлари ва қондаги T3,T4 ҳамда ТТГ гармонлари кўрсаткичларини Humans Reader HS Biokimyoviy uskunasida аниқлаб олдик (1-жадвал).

**Соғлом ва Гипотиреоз моделлаштирилган каламушлар қонидаги
T3,T4 ҳамда TTГ гармонлари қўрсаткичлари**

Номи	T3(нг/мл)	T4(нг/мл)	TTГ(uIU/mL)
Назорат	1.5	91.5	2.1
Гипотиреоз	0.675	82.5	4.5

Каламушларда Гормон (HumaReader HS human) текшируви ўтказилганда назорат гурухидаги T3 ва T4 гармонлари қўрсаткичи модел гуруҳдаги T3 ва T4 гармонларига нисбатан юқорилигини аниқладик.

Кейинги тажрибаларда каламуш бош мия гомогенат суспензияси биокимёвий қўрсаткичлари мос равишда назорат гурухидаги натижаларга нисбатан паст даражада эканлигини аниқладик (2-жадвал).

2-жадвал.

Соғлом ва Гипотиреоз моделлаштирилган каламушлар бош мия гомогенат суспензияси биокимёвий қўрсаткичлари.

Номи.	Назорат	Гипотериоз
Глюкоза	0,57 m/mol	0,572 m/mol
Тригилицирин	0,426 m/mol	0,271 m/mol
Холестерин	0,42 m/mol	0,45 m/mol
Тотал Протеин	7,811g/L	7,59 g/L
А.С.Т	45 U/L	84 U/L
А.Л.Т	39U /L	116,5 U/L

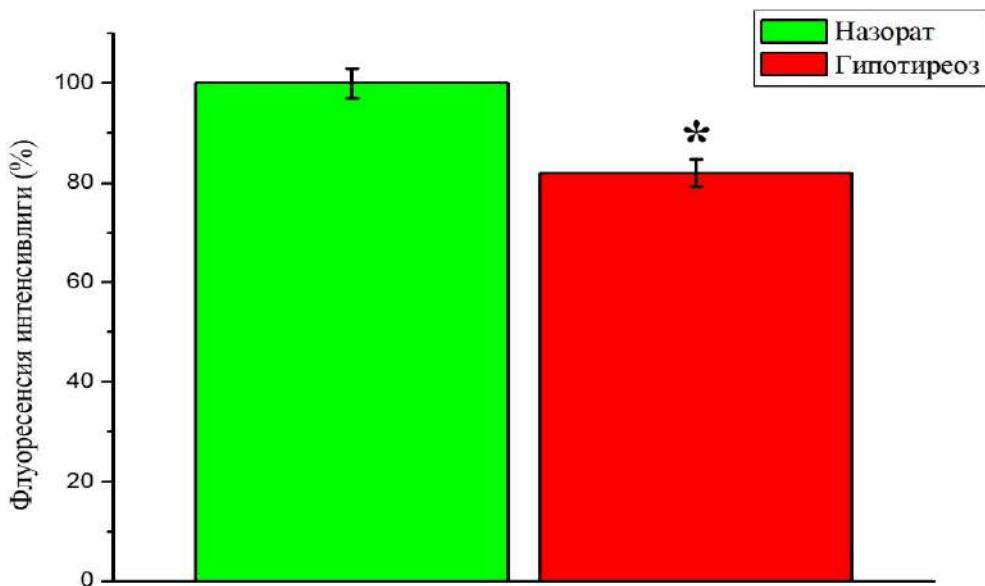
Олиб борилган натижалар фойдаланилган экспериментал модел каламушларда гипотериоз касаллиги асоратлари қузатилганлиги ҳамда улардаги когнитив хусусиятлари ва биокимёвий қўрсаткичлари гипотериоз касаллигига бўладиган ўзгаришларга яқин эканлигини аниқладик.

Экспериментал гипотиреоз касаллиги моделлаштирилган каламушлар бош мияси синаптосомаси хужайраички кальций миқдорини ўрганганимизда модел каламушлар бош мияси

синаптосомасида кальций даражаси кам эканлиги кузатилди (3-расм).

Ушбу ҳолатларда қалқонсимон бези гормонларининг нейронал кальций гомеостази, синаптик функцияси ва ион каналлари фаоллигини тартибга солишида муҳим рол ўйнайди [11].

Қалқонсимон без гормонлари, хусусан трийодотиронин (T3) ва тироксин (T4) марказий нерв тизимининг ривожланиши ва функционал таъминотида муҳим рол ўйнайди.



**З-расм. Экспериментал гипотиреоз касаллиги
моделлаштирилган каламушлар бош мияси синаптосомаси
хужайра ички кальций миқдори.**

Ушбу гормонлар кальций транспортида иштирок этадиган турли хил оқсилларнинг, шу жумладан потенциалга боғлиқ кальций каналлари (VGCC), NMDA-рецепторлари ва кальций АТФазларининг фаоллигига таъсир қиласы. Гипотиреозда қалқонсимон без гормонларининг камайышы нейронларда L-типли ва N-типли VGCC нинг регуляциясини сусайтиради, натижада синаптик ўтказувчанлик ҳолатларida кальций оқими камаяди. Бундан ташқари, гипотиреоз ҳолатида ионотроп глутамат рецепторлари, хусусан, NMDA-рецепторлари функционал фаоллигини ўзгариши натижасыда кальцийнинг пресинаптик терминалларга киришини ёмонлашишига олиб келади [12,13,14].

Бундан ташқари, қалқонсимон гормонлар етишмовчилиги митохондриял дисфункция билан боғлиқ бўлиб, бу кальцийнинг хужайра ичидағи буферланишига ва энергияга

боғлиқ кальцийни ташиш жараёнларига таъсир қилиши мумкин. Гипотиреоз ҳолатида митохондрия кўпинча мембрана потенциалининг сусайшини ва кальцийни қабул қилиш қобилиятини бузади, бу эса цитозолик кальций миқдорининг кузатилган сусайшишига ёрдам беради. Плазма мембранны кальций АТФазлари (PMCAs) ёки $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ алмашинувчилари фаоллигини ошириш каби компенсацион механизмлар цитозол орқали кальцийнинг ошишига ёрдам бериши орқали кальций етишмовчилигини янада кучайтириши мумкин.

Бундан ташқари, гипотиреозда хужайра ичидағи кальцийни сақлаш ва чиқаришда яна бир муҳим органоид эндоплазматик ретикулум дисфункцияси ҳам қайд этилган. Бузилган сарко/эндоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФасе (SERCA) фаоллиги ЭРнинг кальций динамикасини тартибга солиш қобилиятини пасайтиради,

бу эса синаптик кальций сигнализациясининг умумий бузилишига олиб келади [15,16].

Мерказолил юборилган каламушларда очик майдон тестида кузатилган хатти-харакатларнинг камчиликлари, еҳтимол, қалқонсимон без гормонлар даражасининг пасайиши натижасида юзага келган МНС депрессиясини акс еттиради. Қалқонсимон без гормонлари мияда енергия алмашинувини, нейромедиаторлар синтезини (айниқса дофамин ва серотонин) ва синаптик функцияни тартибга солади. Уларнинг етишмаслиги ушбу жараёнларни бузади, бу эса ҳаракат фаоллиги, мотивация ва изланувчанлик ҳаракатларини пасайишига олиб келади.

ХУЛОСА. Каламушларда мерказолил ёрдамида чақирилган гипотиреоз модели самарали ва ишончли бўлиб, бу клиник аломатлар ва хатти-харакатларнинг ўзгариши билан тасдиқланади. Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, каламушларда экспериментал гипотиреоз моделарида қон зардобида қалқонсимон без гормонлари миқдорининг (Т3 ва Т4) сезиларли сусайишига олиб келади, бу мия гомогенатларидаги биокимёвий фаолликнинг сусайиши ва синаптосомаларда ҳужайра ичидағи кальций миқдорининг сезиларли даражада сусайиши билан бирга келади. Ушбу натижалар қалқонсимон гормонлар етишмовчилиги потенциалга боғлиқ кальций каналлари, NMDA рецепторлари ва АТФ га боғлиқ кальций насослари функциясини бузиши орқали нейрон тўқималари-

да кальций гомеостазини бузади. Натижада ҳужайра ички кальцийнинг дисрегуляцияси ва синаптик ўтказувчаникнинг бузилишига ва гипотиреоз ҳолатига хос бўлган нейронлар дисфункциясига олиб келади.

Аниқланган ушбу гипотиреоз модельларида юзага келган турли биокимёвий ва когнитив ўзгаришларни анқланиши, ушбу касаллик модели чақирилган лаборатория ҳайвонлари келажакда ушбу касалликни даволаш ва профилактика қилишда муҳим аҳамиятта эга ҳисобланади.

Адабиётлар рўйхати

- Patil N, Rehman A, Anastasopoulou C, et al. Hypothyroidism. [Updated 2024 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>
- Sabatino L, Lapi D, Del Seppia C. Factors and Mechanisms of Thyroid Hormone Activity in the Brain: Possible Role in Recovery and Protection. Biomolecules. 2024 Feb 7;14(2):198. doi: 10.3390/biom14020198. PMID: 38397435; PMCID: PMC10886502.
- Zoeller, RT, & Rovet, J. (2004). Время действия гормонов щитовидной железы в развивающемся мозге: клинические наблюдения и экспериментальные данные. Журнал из Нейроэндокринология, 16(10), 809–818.
- Kamilov F.Kh., Ganeyev T.I., Kozlov V.N., Kuznetsova E.V., Maksyutov R.R. The choice of a method of application and dosage of thiamazole for modeling hypothyroidism in laboratory rats. Journal Biomed. 2018;(1):59-70. (In Russ.)
- Cotman C.W. // Methods Enzymol. – 1974. – 31. – P.445–452.

6. Крысанова Н.В., Сивко Р.В., Крупко О.А., Борисова Т.А. Метил-β-цикодекстрин, снижая содержание мембранных холестерола, влияет на процесс транспорта глутамата в нервных окончаниях головного мозга // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т.79. – №3. – С.29–37.
7. Weiler M.H., Gundersen C.B., Jenden D.J. Choline uptake and acetylcholine synthesis in synaptosomes: Investigations using two differently labelled variants of choline // J. Neurochem. – 1981. – V.36. – P.1802–1812.
8. Grynkiewicz G., Poenie M., Tsien R.Y. A new generation of Ca²⁺ indicators with greatly improved fluorescence properties // J. Biol. Chem. – 1985. – V.260. – P.440–450.
9. Petrishev N.N., Vasina L.V., Seliutin A.V., Chepanov S.V., Selkov S.A. The application of Fluo-3 AM in measurement of level of cytoplasmic calcium in thrombocytes by flow cytometry. // Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) – 2017. – V.62, №2. – P. 97-99.
10. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall'Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med. 2012; 366:493–501.
11. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. [Updated 2022 Jan 14]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>
12. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006>
13. Mayerl S, Muller J, Bauer R, Richert S, Kassmann CM, Darras VM, Buder K, Boelen A, Visser TJ, Heuer H. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis. J Clin Invest. 2014; 124:1987–1999.
14. Gelen V, Şengül E, Küükürt A. Thyroid Hormones (T3 and T4) and Their Effects on the Cardiovascular System [Internet]. Hyperthyroidism - Recent Updates. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.109623>
15. Almanza A, Carlesso A, Chintha C, Creedican S, Doultsinos D, Leuzzi B, Luís A, McCarthy N, Montibeller L, More S, Papaioannou A, Püschel F, Sassano ML, Skoko J, Agostinis P, de Belleroche J, Eriksson LA, Fulda S, Gorman AM, Healy S, Kozlov A, Muñoz-Pinedo C, Rehm M, Chevet E, Samali A. Endoplasmic reticulum stress signalling - from basic mechanisms to clinical applications. FEBS J. 2019 Jan;286(2):241-278. doi: 10.1111/febs.14608. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30027602; PMCID: PMC7379631.
16. Vujovic F, Farahani RM. Thyroid Hormones and Brain Development: A Focus on the Role of Mitochondria as Regulators of Developmental Time. Cells. 2025; 14(3):150. <https://doi.org/10.3390/cells14030150>

РЕЗЮМЕ

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЙ,
БИОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
И КОЛИЧЕСТВА КАЛЬЦИЯ В
СИНАПТОСОМАХ МОЗГА У КРЫС С
МОДЕЛЬЮ ГИПОТИРЕОЗА**

**Казаков Ислом Бахтиярович,
Дедабоев Джобир Исмаил угли,
Хошимов Нозим Нумонжонович**

*Институт биофизики и биохимии
при Национальном университете
Узбекистана. Ташкент, Узбекистан*

Khoshimovn@gmail.com

Ключевые слова: синаптосома, когнитивные состояния, гипотиреоз, биохимические показатели, гормоны.

В этом исследовании мы разработали и проверили экспериментальную модель гипотиреоза у взрослых самцов крыс беспородных с использованием мерказолила (2,5 мг/100 г), вводимого перорально в течение 21 дня. Индукция гипотиреоза была подтверждена путем наблюдения за клиническими признаками (снижение аппетита, сонливость, запор, выпадение волос) и поведенческой оценкой с использованием теста «Открытое поле», проанализированного по шкале McGraw. Крысы с гипотиреозом продемонстрировали значительное снижение локомоторного и исследовательского поведения по сравнению с контрольной группой, что указывает на подавленную активность центральной нервной системы. У модельных крыс также было обнаружено изменение биохимических показателей и снижение уровня кальция в синаптосомах головного мозга. Эти результаты подтверждают надежность модели для дальнейших исследований влияния биологически активных соединений на синаптосомальную функцию мозга в условиях гипотиреоза.

SUMMARY

**DETERMINATION OF STATES,
BIOCHEMICAL CHANGES AND THE
AMOUNT OF CALCIUM IN BRAIN
SYNAPTOSOMES IN RATS WITH A
HYPOTHYROIDISM MODEL**

**Kazakov Islam Bakhtiyorovich,
Dedaboev Jobir Ismail oglı,
Khoshimov Nozim Numonjonovich**

*Institute of Biophysics and Biochemistry of the
National University of Uzbekistan. Tashkent,
Uzbekistan.*

Khoshimovn@gmail.com

Keywords: synaptosome, cognitive states, hypothyroidism, biochemical parameters, hormones.

In this study, we developed and tested an experimental model of hypothyroidism in adult male mongrel rats using mercazolil (2.5 mg/100 g) administered orally for 21 days. Induction of hypothyroidism was confirmed by observing clinical signs (decreased appetite, drowsiness, constipation, hair loss) and behavioral assessment using the Open Field Test analyzed by the McGraw scale. Hypothyroid rats showed a significant decrease in locomotor and exploratory behavior compared to the control group, indicating depressed central nervous system activity. The model rats also showed altered biochemical parameters and decreased calcium levels in brain synaptosomes. These results confirm the reliability of the model for further studies of the effect of biologically active compounds on brain synaptosomal function under hypothyroidism.

ПОКАЗАТЕЛИ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Маматхужаев Зохидбек Садирдин угли,
Хужамбердиев Мамазоир Ахмедович, Узбекова Неля Рафиковна**

Андижанский государственный медицинский институт

mamatxajayevzohidbek@gmail.com

Ключевые слова: биомаркеры, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, цитокины.

В статье проведен сравнительный анализ показателей про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Полученные результаты показали, что показатели провоспалительных интерлейкинов и TNF- α во обеих исследуемых группах были выше показателей противовоспалительного интерлейкина IL-10. Что, несомненно, подтверждает наличие провоспалительной реакции у больных ИБС. Преобладание показателей провоспалительных цитокинов у больных, имеющих сочетание ИБС с ХОБЛ, в сравнении с больными только ИБС указывает на усиление про- и противовоспалительной реакции при наличии коморбидности ИБС с ХОБЛ.

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения во всем мире и представляет серьезную экономическую и социаль-

ную проблему, которая из года в год постоянно ухудшается [1, 2, 5]. Клинические проявления ХОБЛ очень разнообразны. Долгое время единственным критерием ХОБЛ являлся показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), однако он не в полной мере отражал тяжесть ХОБЛ для пациентов. Согласно последним рекомендациям GOLD, предлагается комплексная оценка ХОБЛ, основанная на диагностике симптомов, легочной функции, риска обострений, сопутствующих заболеваний [3, 4, 6]. Однако такие признаки ХОБЛ, как респираторные симптомы, потеря массы тела, непереносимость физических нагрузок, эпизоды обострения, снижение качества жизни, госпитализации, летальность не отражают достаточно полно разнообразие патологии и ее тяжесть.

В настоящее время наиболее объективными критериями считаются биологические маркеры. Биомаркеры – это биологические параметры, которые можно объективно измерить и оценить как показатели нормаль-

ных биологических и патологических процессов, так и фармакологических реакций на терапию. Считается, что локальное и системное воспаление могут лежать в основе разнообразного течения ХОБЛ. В этой связи оценка цитокинового статуса больных ХОБЛ с изолированным течением и в сочетании с ИБС представляет определенный интерес.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ цитокинового статуса больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ с ИБС.

Материал и методы. Обследованы 53 больных ХОБЛ II стадии преимущественно бронхитического фенотипа, преимущественно эмфизематозного фенотипа и смешанного фенотипа, 40 больных ИБС, 30 больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС, и 20 относительно здоровых добровольцев с отсутствием нарушений функций внешнего лёгочного дыхания и патологий сердечно-сосудистой системы. Уровень интерлейкина — 1 бета (IL-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина — 6 (IL-6), интерлейкина — 10 (IL-10), в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Полученные результаты статистически обработаны с применением методов вариационной статистики – вычисляли средние арифметические (M), их ошибки (m) и достоверность различий сравниваемых величин (t) по Стьюденту. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлены определенные закономерности уровней маркеров воспаления у больных ХОБЛ. Так средний показатель IL-1 β в группе больных изолированной ХОБЛ был достаточно высок, в сравнении с практически здоровыми (таблица 1) он был в 3,1 раза выше. Однако, этот показатель был статистически недостоверно ниже показателя группы больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, $28,8 \pm 2,6$ и $38,31 \pm 3,4$, соответственно. Показатель IL-1 β в этой группе был также достоверно выше группы контроля в 4,2 раза. В группе больных ИБС средний уровень IL-1 β ($15,78 \pm 1,6$) был статистически достоверно ниже больных ХОБЛ и с коморбидностью. В группе контроля показатель IL-1 β был достоверно ниже других сравниваемых групп.

Показатель IL-6 имел аналогичную тенденцию: у больных с изолированной ХОБЛ показатель был выше ($25,4 \pm 2,2$), чем в контрольной группе ($7,6 \pm 0,35$), также он был несущественно выше уровня больных ИБС ($23,1 \pm 7,2$), но ниже показателя 3-й группы ($26,6 \pm 6,26$). Показатели 1-й, 2-й и 3-й групп были в 3,3, 3,0 и 3,5 раза выше группы контроля, но между собой отличались несущественно (таблица 1).

Уровень показателей TNF- α в сравнении с интерлейкинами IL-1 β и IL-6 ниже, однако также отмечается превышение показателя у больных ХОБЛ в 2,2 раза, ИБС – в 1,7 раза, ИБС с ХОБЛ – в 2,4 раза в сравнении с показателем контрольной группы. У больных с коморбидностью ИБС с ХОБЛ показатель был несущественно выше больных ИБС и ХОБЛ (таблица 1).

Таблица 1

**Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ХОБЛ,
ИБС и с сочетанием ИБС + ХОБЛ**

Группы обследованных	IL-1 β	IL-6	TNF- α	IL-10
1 группа ХОБЛ (n=53)	28,8±2,6	25,4±2,2	16,7±2,1	12,5±1,6
2 группа ИБС (n=40)	15,78±1,6	23,1±7,2	12,6±1,8	10,3±0,6
3 группа ИБС+ХОБЛ (n= 30)	38,31±3,4	26,6±6,26	17,9±2,1	15,3±1,14
4 группа здоровые (n=20)	9,2±0,86	7,6±0,35	7,6±0,7	8,3±0,52
p	1-2 <0,05 1-3 <0,05 1-4 <0,001 2-3 <0,001 3-4 <0,001	1-2 >0,05 1-3>0,05 1-4< 0,001 2-3>0,05 3-4 <0,001	1-2 >0,05 1-3>0,05 1-4< 0,01 2-3>0,05 3-4<0,001	1-2 >0,05 1-3 >0,05 1-4 <0,05 2-3 <0,001 3-4<0,05

Показатели противовоспалительного интерлейкина 10 (IL-10) были еще ниже показателей TNF- α , но имели аналогичную закономерность. Так, показатель больных ХОБЛ был незначительно выше показателя больных ИБС, тогда как у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ показатель был недостоверно, но выше, чем в 1 и 2 группах. Показатель больных ХОБЛ был выше контроля в 1,5 раза, у больных ИБС – в 1,2 раза, а у больных сочетанного течения ХОБЛ+ИБС – в 1,8 раза.

За счет выраженной провоспалительной реакции, выражющейся в значительном увеличении уровней провоспалительных цитокинов и сниженной реакции противовоспалительных цитокинов (IL-10) поддерживается воспалительный процесс в легких и бронхах при ХОБЛ. В патогенезе ИБС также участвуют цитокины неспецифического воспаления, затрагивающего сосудистую стенку и при-

водящего к нарушению коронарного кровотока, что обеспечивает более тяжелое течение ИБС.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что при ХОБЛ имеет место значительная общая провоспалительная реакция, которая усиливается при коморбидном течении с ИБС. Присоединение ИБС, которая сопровождается неспецифическим воспалением, способствует сложению эффектов воспалительных реакций организма, что проявляется в увеличении показателей провоспалительных цитокинов, клинически усиливает воспалительные процессы, которые способствуют утяжелению течения ХОБЛ. Также и, наоборот, при первичной ИБС присоединение ХОБЛ обусловливает усиление воспалительных процессов, что отражается в увеличении показателей цитокинов, и ухудшении клинического течения заболевания.

Необходимо отметить, что все исследованные в данной работе цитокины – IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 достоверно превышали уровни контрольной группы, что указывает на значительную информативность данных маркеров в диагностике таких серьезных и широко распространенных заболеваний современности как ИБС, ХОБЛ и особенно их коморбидное течение.

Вывод. Из представленных данных можно заключить, что цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10) можно использовать в качестве биомаркеров при оценке тяжести клинического статуса больных ИБС, ХОБЛ и коморбидного течения ИБС с ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Благов А.Ю., Ефремова О.А., Ходош Э.М., Алейникова К.С., Дуброва В.А. Роль цитокинов в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких и ожирении. //Ожирение и метаболизм.- 2022.-№4,(19). –С.442-448. <https://doi.org/10.14341/omet12847>
2. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В., Нуралиева Г. С., Байтимерова И. В. Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких. // Пульмонология.- 2019.-№1,(29).-С.35-42.<https://doi.org/10.18093/> 0869-0189-2019-29-1-35-42.
3. Мусаев, Ф. (2025). Роль цитокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. //Наука и инновации в интересах национального и глобального развития. -2025.- №1. –С.115–119. <https://inlibrary.uz/index.php/singd/article/view/73102>
4. Наумов А.В., Прокофьев Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В., Полунина Е.А. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. //Медицинский вестник Юга России.-2020. -№3,(11).- С.40-47. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47>
5. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Худойназаров Д.А., Усаров Ш. А. Роль цитокинового профиля в развитии ишемической болезни сердца в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. //Журнал кардиореспираторных исследований.-2023.-№1.-С.82-87. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7920090>
6. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Типикин В.А., Барanova Н.И. Роль цитокинов IL-4, il-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. //Медицинская иммунология.- 2019. -№1, Т.1.-С.89-98.

REZUME

**O'PKANING SURUNKALI
OBSTRUKTIV KASALLIGI VA
YURAK ISHEMIK KASALLIGIDA
BIOMARKERLARNI
KO'RSATKICHLARI**

Mamatxo'jaev Zohidbek Sadirdin o'g'li,
Xujamberdiev Mamazoir Axmedovich,
O'zbekova Nelya Rafikovna

Andijon Davlat tibbiyot instituti

mamatxajayevzohidbek@gmail.com

Kalit so'zlar: biomarkerlar, o'pkanning surunkali obstruktiv kasalligi, yurak ishemik kasalligi, sitokinlar.

Maqolada. o'pkanning surunkali obstruktiv kasalligi bilan birga yurak ishemik kasalligi va yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarning qon zardobidagi yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasining qiyosiy tahlili keltirilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, ikkala tadqiqot guruhidagi yallig'lanish interleykinlar va TNF-a darajalari yallig'lanishga qarshi interleykin IL-10 darajasidan yuqori edi. Bu, shubhasiz, yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda yallig'lanish reaksiya mavjudligini tasdiqlaydi. YIK va O'SOKning kombinatsiyasi bo'lgan bemorlarda yallig'lanish sitokinlar darajasining faqat yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarga nisbatan ustunligi YIK va O'SOK bilan birga kelganda yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi reaksiyaning kuchayganligini ko'rsatadi.

SUMMARY

**BIOMARKER VALUES IN CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE COMBINED WITH
ISCHEMIC HEART DISEASE**

Mamatkhuzhaev Zohidbek Sadirdin
ugli, Khujamberdiev Mamazoir
Akhmedovich, Uzbekova Nelya
Rafikovna

*Andijan State Medical Institute
(Andijan, Uzbekistan)*

mamatxajayevzohidbek@gmail.com

Key words: biomarkers, chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, cytokines.

The article presents a comparative analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the blood serum of patients with coronary heart disease and coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease. The results showed that pro-inflammatory interleukins and TNF- α levels in both study groups were higher than anti-inflammatory interleukin IL-10 levels. This undoubtedly confirms the presence of a pro-inflammatory reaction in patients with coronary heart disease. The predominance of pro-inflammatory cytokine levels in patients with a combination of coronary heart disease and COPD, compared to patients with coronary heart disease alone, indicates an increase in the pro- and anti-inflammatory reaction in the presence of comorbidity of coronary heart disease and COPD.

ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА СПОНТАН БАКТЕРИАЛ ПЕРИТОНИТ БИЛАН АСОРАТЛАНИШНИНГ БИРЛАМЧИ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ДАВОСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

Мухаммадиева Мушарраф Иброхимовна

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти

muxammadiyeva.musharraf@bsmi.uz

Калит сўзлар: жигар циррози, гепатит В, D ва С вируслар, субкомпенсация, IL-4, IL-6, IL-8, прокалцитонин

Аннотация. Цирроз жигарнинг маълум ва кенг тарқалган сурункали ҳолати бўлиб, яқинда унинг иқтисодий ва жисмоний аҳамияти, шунингдек, механизмларини ўрганишга қизиқиш ортмоқда.

Циррозда жигар фаолиятининг бузилиши иммун тизимишининг гуморал ва ҳужайравий компонентларини ўзгартиради ва бактериялар транслокациясини рағбатлантиради, бу циррозга чалинган bemорларни инфекцияларга нисбатан жуда юқори сезгир қиласида ва кейинчалик декомпенсацияга олиб келади.

Долзарблиги. Вирус этиологияли жигар циррози, асосан, гепатит В, D ва С вируслари билан боғлиқ бўлиб, бу касалликлар дунё бўйлаб кенг тарқалган ва жигар циррози ва унинг асоратлари ўлим сабабларидан биридир [1,2]. Эпидемиологик маълумотлар гепатит В ва С вирусларининг тарқалишини ва уларнинг жигар циррози ривожланишидаги ролини яхшироқ тушунишга ёрдам беради [3].

Жигар циррози жаҳон миқёсида ўлимнинг асосий сабабларидан биридир [4]. Цирроз жигарни зарар-

лайдиган қўплаб омиллар, жумладан, вирусли гепатитлар, алкоголь, алкогиз ёғли жигар касаллиги (NAFLD) ва бошқа метаболик касалликлар сабабли ривожланади [5,6].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, ҳар йили жаҳон бўйича 1,5 миллиондан ортиқ одам жигар циррозидан вафот этади [7]. Циррознинг энг юқори тарқалиши, одатда, Марказий ва Шарқий Осиё, Африканинг айrim давлатлари ва Жануби-Шарқий Европа давлатларида кузатилади [8].

Ишнинг мақсади. Вирус этиологияли жигар циррози bemорлarda спонтан бактериал перитонитни эрта аниқлашда иммунологик маркерларнинг аҳамияти ва даволашибда кумуш сувининг самарадорлигини ўрганишдан иборат.

Материал ва методлар. Ушбу тадқиқотда Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонасида вирус этиологияли жигар циррозининг субкомпенсация ва декомпенсация даври ташхиси билан диспансер назоратида турган 18 ёшдан 77 ёшгача бўлган 120 нафар bemорлар, назорат гуруҳи си-

фатида эса 30 нафар соғлом шахслар танлаб олинди.

Вирус этиологияли жигар циррозининг субкомпенсация ва декомпенсация даври билан оғриган беморлар - 64 (1-гурух), қиёсий гурух - 56 (2-гурух) беморни ташкил қилди. Назорат гуруҳи мос ёшдаги 30 соғлом одамдан иборат эди.

1-гурух беморларининг ўртача ёши $60,2 \pm 2,2$ ёшни, 2-гурух беморларида- $50,0 \pm 2,0$ ёшни ташкил этди.

Назорат гуруҳида ўртача ёш $54,0 \pm 2,0$ ёшни ташкил қилди.

Беморларнинг касалхонада ётишининг ўртача муддати: 1-гуруҳда - $8,7 \pm 0,47$ кунни, 2-гуруҳда - $6,4 \pm 0,26$ кунни ташкил қилди.

Ишнинг натижалари ва уларнинг мухокомаси. Маълумки, интерлейкинлар (IL) – бу ҳужайралараро сигнал узатишда иштирок этувчи цитокинлар гурухига мансуб оқсилилар бўлиб, иммун жавобни тартибга со-

лади. Улар асосан лейкоцитлар томонидан синтез қилинади ва иммунитет тизимининг мувозанатини таъминлайди.

Интерлейкинларнинг асосий вазифаларидан бири иммун жавоб ва ялиғланишни бошқариш, В ва Т-лимфоцитларнинг фаоллашувини таъминлаш ҳисобланади.

Вирус этиологияли жигар циррози билан оғриган беморларда иммун жавоб Th2 йўналишида бўлиши маълум [9]. Бу ҳолат IL-4 даражасининг юқорилиги билан тасдиқланади. Чунки IL-4 гуморал иммун жавобни рағбатлантиради, бу эса инфекцияга қарши самарали ҳимояни таъминлай олмаслиги мумкин [10, 11]. IL-17A паст даражада бўлганлиги сабабли, нейтрофиллар орқали ялиғланиш механизми самарали ишламаслиги мумкин, бу эса спонтан бактериал перитонит (СБП) ривожланиши хавфи ни оширади [12].

1-жадвал

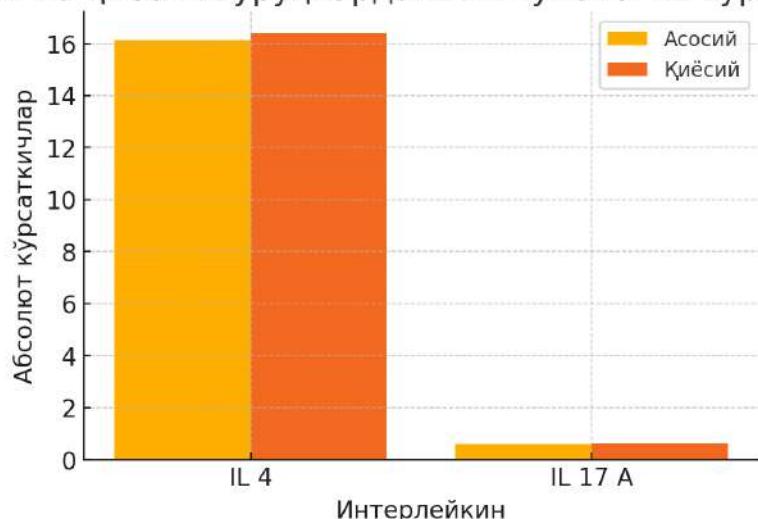
Текширилаётган гуруҳдаги беморларнинг даводан олдинги иммунологик текширувига кўра таснифи

Интерлейкин	Асосий		Қиёсий	
	абс	%	Абс	%
IL 4	16,13	96,5	16,42	96,42
IL 17 A	0,59	3,50	0,61	3,58

Бу натижалар СБП нинг бирламчи профилактикасида иммун тизимига таъсир қилувчи воситалардан фойдаланиш зарурлигини кўрсатади.

Айниқса, IL-17Ани модуллаштирувчи препаратлар ва Th2 иммун жавобини мувозанатлаштирувчи усуллар самарали бўлиши мумкин.

Асосий ва қиёсий гурухлардаги иммунологик кўрсаткичлар



1-расм. Текширилаётган гуруҳдаги беморларнинг даводан олдинги иммунологик текширувига кўра таснифи

Асосий гурухдаги беморларда IL-4 даражаси юқори (96,5%), бу Th2 иммун жавобининг устуворлиги ва аллергик механизmlарнинг фаоллиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу ҳолат аллергик касалликлар (масалан, астма ёки атопик дерматит) билан боғлиқлиги эҳтимолини кўрсатади. Шунингдек, IL-4 нинг юқори даражалари В-хужайралар орқали антитана ишлаб чиқаришни рағбатлантириши мумкин.

IL-17A даражаси эса 3,50% бўлиб, бу нейтрофил яллиғаниши ёки автоиммун жараёнларнинг фаол эмаслигини кўрсатади. Бу, айниқса, ревматоид артрит ва бошқа автоиммун касалликлари мавжуд бўлмаган bemорлар учун характерли бўлиши мумкин.

Қиёсий гурухда ҳам IL-4 даражаси юқори (96,42%) бўлиб, асосий гурух билан деярли бир хил. Бу қиёсий гурухдаги беморларда ҳам Th2 хукмрон иммун жавоби борлигини кўрсатади. Шу билан бирга, IL-17A даражаси

(3,58%) асосий гурух билан таққосланганда жуда яқин бўлиб, атоиммун ва Th17 орқали бошқариладиган яллиғаниш жараёнлари кучли эмаслигини тасдиқлайди.

Хуноса. Тадқиқотимиз натижаларидан қўриниб турибдики, вирус этиологияли жигар циррози билан касалланган bemорларда спонтан бактериал перитонит профилактикаси ва даволаш мақсадида анъанавий давога нисбатан антибактериал препарат ва кумуш сувининг биргалиқдаги қўлланилиши кўпроқ самарадорликка эга. Ушбу усул bemорларда яллиғаниш жараёнларини тезроқ бартараф этишга ёрдам бериб, даволаниш муддатини қисқартирди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдуқадырова М. А. и др. Зависимость тяжести поражения печени от репликативной активности вируса гепатита в и Д //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23. – №. 5. – С. 234-238.

2. Bashyam M, Lepore M, Harbord M. Management of cirrhotic ascites. J Hosp Med (Lond). 2015 Feb;76(2):P.28-32.
3. Азимова С. М. Хронические гепатиты В и С в Таджикистане (эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение) : дис. – Таджикский государственный медицинский университет им. Абу Али Ибн Сины, 2015. С.36.
4. O'Beirne J., Foxton M., Heneghan M. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med. 2004 Jul 15;351(3)-P.300-1.
5. P.Gines, A.Cardenas, V.Arroyo, J.Rodes. Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med. 2004 Apr 15;350(16) P.1646-54.
6. Мехтиев С. Н. Патогенетические подходы к диуретической терапии асцита у больных циррозом печени / С. Н. Мехтиев, Ю. А. Кравчук, И. В. Субботина, О. А. Мехтиева, М. С. Шаповалов // Лечащий врач. - 2008. - №6. -С.12-18.
7. Мехтиев С. Н. Патогенетические подходы к диуретической терапии асцита / С. Н. Мехтиев, Ю. А. Кравчук, И. В. Субботина О. А. Мехтиева, М. С. Шаповалов // Лечащий врач. - 2008. - №7. - С.16-21.
8. Desai AP, Mohan P, Nokes B, et al. Increasing economic burden in hospitalized patients with cirrhosis: analysis of a national database. Clin Transl Gastroenterol 2019;10:P.62.
9. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al; International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54:P.718-725.
10. World Health Organization. Global hepatitis report. Geneva, Switzerland; 2017. (Electronic resource). URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (access date: 11.09.2019).
11. Камилов Ф.Х. и др. Частота встречаемости различных этиологических форм хронических вирусных гепатитов и циррозов печени. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2010. (1-2):102-105.
12. Ahmed, S., Ahmad, M., Swami, B.L., Ikram, S.: A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: a green expertise. J. Adv. Res. 7, 17–28 (2016).

РЕЗЮМЕ

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мухаммадиева Мушарраф Иброхимовна

Бухарский государственный медицинский институт имени
Абу Али ибн Сино

muxammadiyeva.musharraf@bsmi.uz

Ключевые слова: цирроз печени, вирусы гепатита В, Д и С, субкомпенсация, IL-4, IL-6, IL-8, прокальцитонин

Цирроз представляет собой хорошо известное и широко распространённое хроническое состояние печени. В последнее время усиливается интерес к его экономическому и физическому значению, а также к изучению его патогенетических механизмов. При циррозе нарушение

функции печени изменяет гуморальные и клеточные компоненты иммунной системы и стимулирует бактериальную транслокацию, что делает пациентов с циррозом чрезвычайно восприимчивыми к инфекциям и, в дальнейшем, приводит к декомпенсации.

SUMMARY

PRIMARY PREVENTION AND IMPROVEMENT OF TREATMENT FOR SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN VIRAL ETIOLOGY LIVER CIRRHOSIS

Mukhamadiyeva Musharraf Ibrokhimovna

Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute

muxammadiyeva.musharraf@bsmi.uz

Keywords: liver cirrhosis, hepatitis B, D and C viruses, subcompensation, IL-4, IL-6, IL-8, procalcitonin

Cirrhosis is a well-known and widespread chronic liver condition. Recently, interest has increased in its economic and physical significance, as well as in the study of its mechanisms. In cirrhosis, liver dysfunction alters

the humoral and cellular components of the immune system and promotes bacterial translocation. This makes patients with cirrhosis highly susceptible to infections, ultimately leading to decompensation.

УДК: 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА СОВМЕСТНО С АНТИБИОТИКАМИ И КОНТРИКАЛОМ НА МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ

²**Мухитдинова Камола Ойбековна, ^{1,2}Алейник Владимир Алексеевич,
²Бабич Светлана Михайловна, ²Негматшаева Хабиба Набиевна**

¹*Институт иммунологии и геномики человека Академии наук
Республики Узбекистан,*

²*Андижанский государственный медицинский институт*

bsm959@mail.ru

Ключевые слова: гепарин, клексан, контрикал, генитальные инфекции, метилирование ДНК, ранние сроки беременности, невынашивание беременности.

Во время беременности материнская иммунная система изменяется, что является временным и ограничивается только периодом беременности. Эпигенетические изменения корректируют беременность, модифицируя хроматин, включая метилирование ДНК, посттранскрипционную модификацию гистонов и регуляторные некодирующие РНК [1]. Было показано, что метилирование ДНК необходимо для развития внеэмбриональной ткани, особенно клеток трофобласта. Метилирование ДНК и любые изменения приводят к нарушению восприимчивости эндометрия, что приводит к невынашиванию беременности [6, 4]. Пренатальная инфекция также вызывает изменение метилирования ДНК. Вирусоподобный иммунный вызов во время беременности указывает на специфичность эпигенетиче-

ской модификации, опосредованной инфекцией, которая различалась в раннем и позднем гестационном периодах [5]. Часто более высокая экспрессия воспалительных цитокинов у плода вызывает эпигенетическое перепрограммирование и развивает нарушения нейоразвития у потомства инфицированной матери. Такие пренатальные воспалительные стимулы вызывали гиперметилирование [7]. Лучшее понимание некоторых эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, посттранскрипционная модификация гистонов и регуляторные некодирующие РНК, может помочь идентифицировать новые биомаркеры для выявления факторов риска, связанных с беременностью [5]. Гепарин может взаимодействовать со многими цитокинами (хемокинами, интерлейкинами и фак-

торами роста), а противовоспалительная активность гепарина по крайней мере частично, объясняется нейтрализацией активности цитокинов [2]. Гепарин за счет снижения активности цитокинов может влиять на эпигенетическое метилирование ДНК [3].

Цель исследования: изучить влияние гепарина и клексана совместно с антибиотиками и контрикалом на метилирования ДНК лейкоцитов у женщин с генитальными инфекциями и невынашиванием.

Материал и методы. В исследование были включены 97 женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекциями и выкидышами на сроке до 12 недель беременности. На проведение исследования получено разрешение этической комиссии при МЗ Республики Узбекистан. От каждой женщины получено письменное согласие на участие в исследовании. Участницы были распределены на 7 групп в зависимости от метода лечения. **1 группа** включала 19 здоровых женщин – контрольная группа. **2 группу** составили 16 женщин, которым в прегравидарном периоде проводилась терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ - клексан) в дозировке 20 мг один раз в сутки подкожно, курсом 15 дней под контролем коагулограммы. **3 группа** включала 13 женщин, получавших в прегравидарный период НМГ (клексан) в сочетании с антибиотиками - кларитромицином и доксициклином по 1 таблетке дважды в день на протяжении 15 дней. **4 группа** состояла из 12 женщин, получавших комплексную прегравидарную терапию: НМГ (клексан) в дозе 20

мг один раз в сутки в течение 15 дней под контролем протромбинового индекса, контрикал в дозе 10 тыс. ЕД внутривенно, а также антибиотики - кларитромицин и доксициклин по 1 таблетке дважды в день в течение 15 дней. **5 группу** составили 14 женщин, которым в прегравидарный период проводилось лечение нефракционированым гепарином (НФГ - гепарин натрия) в дозе 5 000 МЕ дважды в сутки в течение 10 дней под контролем коагулограммы. **6 группа** включала 12 женщин, получавших в прегравидарный период терапию НФГ в сочетании с антибиотиками, аналогичными применявшимся в 3 группе. **7 группу** составили 11 женщин, которым в прегравидарный период проводилось лечение НФГ+контрикал +антибиотики по схеме, применённой в 3 группе. На прегравидарном этапе, а также на 6-й и 12-й неделях гестации у пациенток методом ИФА изучали 5-метил-2-дезоксицитидин и ДНК-метилтрансферазу 1.

Метилирование происходит в позиции С5 молекулы 2-дезоксицитидина с образованием метилированного основания 5-метил-2-дезоксицитидина. Изменения уровня метилирования ДНК могут быть определены количественно по концентрации 5-метил-2-дезоксицитидина. В связи, с чем изменения уровня метилирования ДНК в супернатанте отмытых гемолизированных лейкоцитов, выделенных в фекол-верографине, определяли по концентрации 5-метил-2-дезоксицитидина, используя метод ИФА (стандартный

набор BCM Diagnostics, США). Активность ДНК-метилтрансферазы 1 определяли также в супернатанте отмытых гемолизированных лимфоцитов, выделенных в фекол-верографине, с использованием ИФА набора для определения (cytosine-5)-methyltransferase 1 (DNMT1) (стандартный набор Human, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием методов вариационной статистики. Для оценки достоверности различий применяли критерий Стьюдента-Фишера (*t*-критерий). Все расчеты выполнялись с учетом уровня значимости нМ/мл $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований было установлено, что до беременности у женщин 1-й группы уровень ДНК-метилтрансферазы 1 в лизатах лейкоцитов составлял $61,2 \pm 5,8$ нМ/мл. На 6-й неделе гестации в этой группе отмечалось недостоверное повышение ($p > 0,05$) данного показателя до $74,6 \pm 7,1$ нМ/мл по сравнению с докестационным уровнем. К 12-й неделе беременности величина ДНК-метилтрансферазы 1 существенно возрастала ($p < 0,05$) до $83,5 \pm 7,9$ нМ/мл по сравнению со значениями до беременности (исходными), однако разница по отношению к 6-й неделе оставалась статистически незначимой ($p > 0,05$). У женщин 2-й группы, получавших до беременности низкомолекулярный гепарин (клексан), исходный уровень ДНК-метилтрансферазы 1 составлял $56,4 \pm 5,7$ нМ/мл и незначительно отличался ($p > 0,05$) от значений 1-й группы. На 6-й неделе

было зафиксировано несущественное увеличение ($p > 0,05$) до $67,5 \pm 6,8$ нМ/мл как относительно группы 1, так и по сравнению с докестационными данными. К 12-й неделе уровень достигал $75,3 \pm 7,6$ нМ/мл, незначимо повышаясь ($p > 0,05$) по сравнению с исходным ($p > 0,05$). У пациенток 3-й группы уровень ДНК-метилтрансферазы 1 до беременности составлял $43,5 \pm 3,9$ нМ/мл, демонстрируя незначительное снижение ($p > 0,05$) по сравнению с группами 1 и 2. На 6-й неделе наблюдалось достоверное повышение ($p < 0,05$) уровня фермента до $51,4 \pm 4,7$ нМ/мл по сравнению с группой 1 и недостоверное увеличение ($p > 0,05$) относительно группы 2. Также показатель достоверно возрастал ($p > 0,05$) по сравнению с докестационными уровнем. К 12-й неделе уровень достигал $64,5 \pm 6,1$ нМ/мл, значительно превышая ($p < 0,05$) исходные значения, но оставаясь незначительно ниже ($p > 0,05$) показателей групп 1 и 2. У женщин 4-й группы уровень ДНК-метилтрансферазы 1 до беременности составлял $32,1 \pm 2,8$ нМ/мл и был достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группами 1 и 2. На 6-й неделе наблюдалось существенное повышение ($p < 0,05$) до $42,6 \pm 3,9$ нМ/мл относительно исходного значения, при этом уровень оставался достоверно ниже ($p < 0,01$), чем в группах 1 и 2. К 12-й неделе величина увеличивалась до $53,2 \pm 4,9$ нМ/мл ($p < 0,001$ по сравнению с исходом), но при этом существенно уступала ($p < 0,05$) значениям групп 1 и 2 (Рис. А).

У пациенток 5-й группы уровень ДНК-метилтрансферазы 1 до беременности составлял $49,3 \pm 4,8$ нМ/мл и

был незначительно ниже ($p>0,05$), чем в группах 1 и 2. На 6-й неделе уровень составил $58,2\pm5,9$ нМ/мл, не демонстрируя достоверных различий ($p>0,05$) ни с группами 1 и 2, ни с собственными исходными значениями. К

12-й неделе величина достигла $64,7\pm6,5$ нМ/мл и была недостоверной ($p>0,05$) как по сравнению с докестационными уровнями, так и с данными 6-й недели и групп 1 и 2.

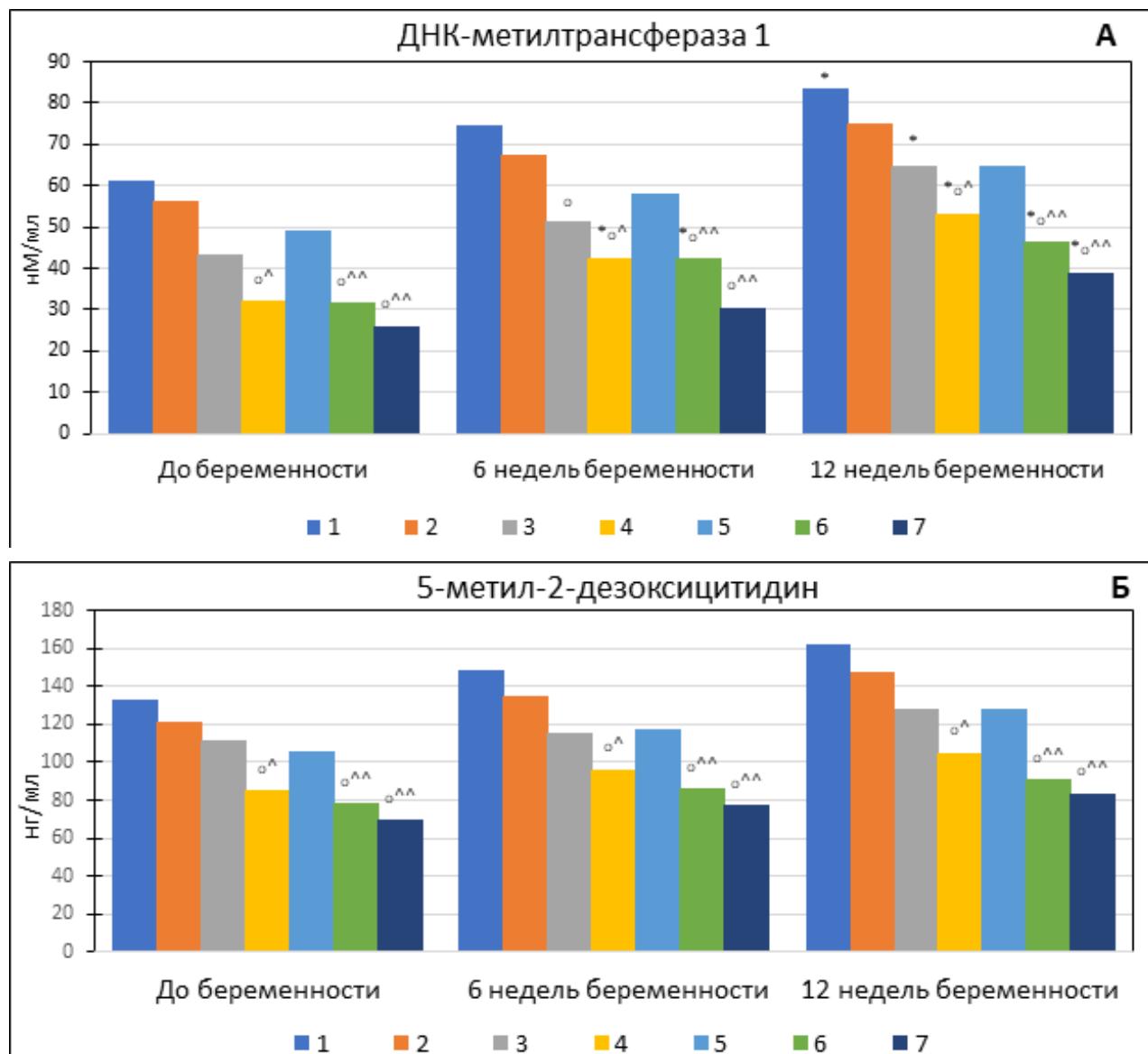


Рисунок. Изменение исследуемых показателей в крови женщин обследованных групп

Примечание: 1- контрольная группа; 2 – женщины, получавшие прегравидарно НМГ – клексан; 3- женщины, получавшие прегравидарно НМГ – клексан + антибиотик; 4- женщины, получавшие прегравидарно НМГ

– клексан + контрикал+антибиотик; 5 - женщины, получавшие прегравидарно НФГ - гепарин натрия. 6 – женщины, получавшие прегравидарно НФГ - гепарин + антибиотик; 7 – женщины, получавшие прегравидарно

НФГ - гепарин + контрикал + антибиотик.

* - достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

^o - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы.

+ - достоверно отличающиеся величины к показателям группе до 6 недель беременности.

[^] - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

^{^^} - достоверно отличающиеся величины к показателям 5 группы

В 6-й группе исходный уровень ДНК-метилтрансферазы 1 составлял $31,6 \pm 2,9$ нМ/мл и был достоверно ниже ($p < 0,01$) значений групп 1 и 2, а также существенно ниже ($p < 0,05$), чем в 5-й группе. На 6-й неделе уровень составлял $42,3 \pm 3,8$ нМ/мл, при этом зафиксировано достоверное увеличение ($p < 0,05$) по сравнению с исходом и выраженное снижение ($p < 0,01$) по отношению к группам 1 и 2. Относительно 5-й группы также наблюдалось существенное снижение ($p < 0,05$). К 12-й неделе уровень достигал $46,3 \pm 4,4$ нМ/мл, достоверно увеличиваясь ($p < 0,05$) по сравнению с исходным, но оставаясь значимо ниже ($p < 0,01$) групп 1 и 2 и существенно ниже ($p < 0,05$), чем в группе 5. У пациенток 7-й группы исходный уровень ДНК-метилтрансферазы 1 составлял $26,1 \pm 2,4$ нМ/мл и был достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группами 1, 2 и 5. На 6-й неделе - $30,5 \pm 2,7$ нМ/мл, что незначительно выше ($p > 0,05$) по сравнению с исходными значениями, но достоверно ниже ($p < 0,001$) групп 1, 2 и 5. К 12-й неделе наблюдалось достоверное увеличение ($p < 0,05$) до $38,9 \pm 3,5$ нМ/мл от-

носительно дегестационного уровня, при этом значения оставались существенно ниже ($p < 0,001$), чем в группах 1, 2 и 5 (см. Рис. А).

Кроме того, было установлено, что у женщин 1-й группы до наступления беременности уровень 5-метил-2-дезоксицитидина в лизатах лейкоцитов составлял $133 \pm 11,7$ нг/мл. На 6-й неделе беременности наблюдалось увеличение ($p > 0,05$) до $148 \pm 13,5$ нг/мл по сравнению с исходом. К 12-й неделе уровень достигал $162 \pm 14,9$ нг/мл, продолжая расти, но также не достоверно ($p > 0,05$) как по сравнению с исходом, так и с 6-й неделей. Во 2-й группе исходный уровень 5-метил-2-дезоксицитидина составлял $121 \pm 11,9$ нг/мл и был незначительно ниже ($p > 0,05$), чем в 1-й группе. На 6-й неделе - $135 \pm 14,2$ нг/мл и незначительно повышался ($p > 0,05$) по сравнению с исходным уровнем, оставаясь немного ниже ($p > 0,05$), чем в 1-й группе. К 12-й неделе уровень достиг $147 \pm 15,4$ нг/мл и незначительно ($p > 0,05$) увеличивался относительно исходных данных, не демонстрируя значимых отличий от 6-й недели. У пациенток 3-й группы до беременности уровень составлял $112 \pm 10,4$ нг/мл, что недостоверно ниже ($p > 0,05$) относительно групп 1 и 2. На 6-й неделе - $115 \pm 11,3$ нг/мл, что было ниже значений первых двух групп и незначительно ($p > 0,05$) выше исходного уровня. К 12-й неделе уровень 5-метил-2-дезоксицитидина составлял $128 \pm 12,5$ нг/мл и демонстрировал недостоверный рост ($p > 0,05$) по сравнению с предыдущим периодом, оставаясь ниже групп 1 и 2. У женщин 4-й группы до беременности

уровень 5-метил-2-дезоксицитидина составлял $85\pm8,2$ нг/мл и был достоверно ниже ($p<0,05$), чем в группах 1 и 2. На 6-й неделе уровень увеличился до $96\pm9,5$ нг/мл ($p<0,05$) относительно исходного, но остался значимо ниже ($p<0,05$) значений групп 1 и 2. К 12-й неделе концентрация достигала $105\pm9,7$ нг/мл, незначительно увеличиваясь ($p>0,05$) по сравнению с дестационным уровнем, но оставаясь достоверно ниже ($p<0,05$) уровней групп 1 и 2 (Рис. Б).

У женщин 5-й группы уровень 5-метил-2-дезоксицитидина - $106\pm9,8$ нг/мл и незначительно отличался ($p>0,05$) от групп 1 и 2. На 6-й неделе уровень составил $117\pm11,3$ нг/мл, оставаясь недостоверно ниже ($p>0,05$) по сравнению с группами 1 и 2 и не демонстрируя значимых изменений ($p>0,05$) по отношению к дестационному периоду. К 12-й неделе достигала $128\pm13,6$ нг/мл, оставаясь выше ($p>0,05$) начального уровня, незначительно выше показателя 6-й недели. В 6-й группе концентрация 5-метил-2-дезоксицитидина - $78,3\pm7,4$ нг/мл и была достоверно ниже ($p<0,01$) уровней групп 1 и 2, и ниже ($p<0,05$) 5-й группы. На 6-й неделе - снижение ($p<0,05$) показателя до $86,1\pm8,3$ нг/мл по сравнению с группами 1 и 2, и недостоверное увеличение ($p>0,05$) относительно исходного уровня и статистически ниже ($p<0,05$) чем у 5 группы. К 12-й неделе - $91\pm8,9$ нг/мл, недостоверно выше ($p>0,05$) дестационных значений, но ниже ($p<0,001$) групп 1 и 2 и достоверно меньше ($p<0,05$) группы 5. У пациенток 7-й группы уровень 5-метил-2-дезоксицитидина до

беременности - $69,6\pm6,5$ нг/мл и был достоверно ниже ($p<0,001$) значений групп 1 и 2, а также уступал ($p<0,01$) уровню 5-й группы. На 6-й неделе отмечалось недостоверное повышение ($p>0,05$) показателя до $77,2\pm7,4$ нг/мл по сравнению с исходным значением, при этом значительно ниже ($p<0,001$) уровней групп 1 и 2 и меньше ($p>0,05$), чем в группе 5. К 12-й неделе показатель достигал $83,5\pm8,1$ нг/мл, что выше ($p<0,05$) относительно дестационного периода, однако ниже ($p<0,001$) значений групп 1 и 2 и достоверно ниже ($p<0,05$) по сравнению с группой 5 (Рис. Б).

Женщины 3-й и 4-й групп, получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ) в комбинации с антибиотиком (группа 3) или с антибиотиком и контрикалом (группа 4), имели в лейкоцитах значительно сниженные исходные уровни ДНК-метилтрансферазы 1 (ДНК-МТФ1) и 5-метил-2-дезоксицитидин (5-mdC) по сравнению с группами 1 и 2. Это свидетельствует об угнетении эпигенетической активности до беременности, предположительно вследствие воспалительного состояния и проводимой терапии. На 6-й и особенно 12-й неделе беременности в группах 3 и 4 происходило достоверное повышение уровня как ДНК-МТФ1, так и 5-mdC по сравнению с дестационным уровнем, что указывает на активацию метилирования в ответ на беременность. Однако, несмотря на положительную динамику, абсолютные значения этих маркеров оставались существенно ниже, чем в группах 1 и 2. Следует отметить, что эффект в группе 4 был более выраженным, чем

в группе 3, особенно на фоне дополнения терапии контрикалом. Пациентки 6-й и 7-й групп имели более низкие уровни ДНК-МТФ1 и 5-mdC до беременности по сравнению с группой 5. На 6-й и 12-й неделе беременности наблюдалось достоверное повышение показателей по сравнению с базовым уровнем, но уровни оставались достоверно ниже, чем в группе 5 ($p<0,05 - 0,001$). Таким образом, несмотря на общую положительную динамику на фоне наступившей беременности, у пациенток групп 6 и 7 не происходило полного восстановления активности ДНК-метилтрансферазы 1 и глобального метилирования ДНК. При сравнении эффективности и влияния НФГ и НМГ на эпигенетические показатели можно отметить, что исходные уровни ДНК-МТФ1 и 5-mdC были в среднем ниже в группах с НФГ (5–7), особенно при комбинированной терапии, чем в группах с НМГ (2–4). После наступления беременности динамика восстановления эпигенетических маркеров была менее выражена у женщин, получавших НФГ, по сравнению с НМГ. Даже к 12-й неделе беременности уровни ДНК-МТФ1 и 5-mdC оставались достоверно ниже у пациенток, получавших НФГ, особенно при сочетании с антибиотиками и контрикалом.

Выводы. Физиологическое повышение эпигенетической активности (ДНК-метилтрансферазы 1 и 5-метил-2-дезоксицитидина) в лейкоцитах наблюдалось у здоровых женщин и при применении НМГ без антибиотиков, что указывает на нормальную регуляцию эпигенетических процессов

в ранние сроки беременности. У пациенток, получавших НМГ в сочетании с антибиотиками и/или контрикалом, исходные уровни эпигенетических маркеров были значительно снижены, и восстановление происходило не полно, несмотря на достоверный рост к 12-й неделе. НФГ оказывал более выраженное подавляющее действие на эпигенетические маркеры по сравнению с НМГ, особенно в условиях комбинированной терапии. Наиболее существенное подавление эпигенетической активности до и в процессе беременности зафиксировано у пациенток (НФГ + антибиотик + контрикал), что может отражать системное влияние терапии на метаболизм лейкоцитов. Полученные данные позволяют предположить, что выбор антикоагулянтной и противовоспалительной прегравидарной терапии способен оказывать долговременное влияние на эпигенетическое состояние организма, что важно учитывать при планировании беременности, особенно у женщин с иммунновоспалительными и тромбофилическими нарушениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andrawus M., Sharvit L., Atzmon G. Epigenetics and pregnancy: conditional snapshot or rolling event // International journal of molecular sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 20. – С. 12698.
2. Hogwood J., Gray E., Mulloy B. Heparin, heparan sulphate and sepsis: potential new options for treatment // Pharmaceuticals. – 2023. – Т. 16. – №. 2. – С. 271.
3. Hogwood, J., Pitchford, S., Mulloy,

- B., Page, C., & Gray, E. Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood // PLoS One. – 2020. – T. 15. – №. 5. – C. e0233644.
4. Pathare A. D. S., Hinduja I. Aberrant DNA methylation profiling affecting the endometrial receptivity in recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilization // American Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – T. 83. – №. 1. – C. e13196.
5. Pradhan, J., Mallick, S., Mishra, N., Tiwari, A., & Negi, V. D. Pregnancy, infection, and epigenetic regulation: A complex scenario // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. – 2023. – T. 1869. – №. 7. – C. 166768.
6. Retis-Resendiz, A. M., González-García, I. N., León-Juárez, M., Camacho-Arroyo, I., Cerbón, M., & Vázquez-Martínez, E. R. The role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression in the cyclical endometrium // Clinical Epigenetics. – 2021. – T. 13. – №. 1. – C. 116.
7. Zhang, S., Meng, Y., Zhou, L., Qiu, L., Wang, H., Su, D., ... & Han, J. Targeting epigenetic regulators for inflammation: Mechanisms and intervention therapy // MedComm. – 2022. – T. 3. – №. 4. – C. e173.

REZUME

GEPARIN VA KLEKSANNING ANTIBIOTIKLAR VA KONTRIKAL BILAN BIRGALIKDA GENITAL INFEKTSIYALAR VI HOMILA TUSHISHLARI MAVJUD AYOLLARDA LEYKOSITLARNING DNK METILATSIYASIGA BO'LGAN TA'SIRI

Mukhitdinova Kamola Oybekovna², Aleynik Vladimir Alekseevich¹², Babich Svetlana Mihaylovna², Negmatshaeva Habiba Nabievna²

¹O'zbekiston Respublikasi fanlar Akademiyasining inson immunologiyasi va genomikasi instituti,

²Andijon davlat tibbiyot institute

bsm959@mail.ru

Kalit so'zlar: geperin, kleksanning, kontrikal, genital infektsiyalar, DNK metilatsiyasi, homiladorlikning erta davrlari, homila tushishi.

Ishda geperin va kleksanning antibiotiklar va kontrikal bilan birgalikda genital infektsiyalar va homila tushishlari mavjud ayollarda leykositlar DNK metilatsiyasiga ta'siri o'rGANildi. Leykotsitlarda epigenetik faoliyoning fiziologik o'sishi (DNK metiltransferaza 1 va 5-metil-2-deoksitsitidinning o'sishi)

sog'lom ayollarda va past molekulyar geperinlar antibiotiklarsiz qo'llanilganda kuzatilgan. Past molekulyar geperinlarni antibiotiklar va/yoki kontrikal bilan birgalikda qabul qilgan ayollarda epigenetik belgilarning boshlang'ich darajasi sezilarli darajada kamaydi va 12-haftada sezilarli o'sishga qaramay,

tiklanish to'liq bo'lindi. Fraktsiyalanmagan heparin epigenetik belgilarga past molekulyar heparin bilan taqqoslaganda, ayniqsa kombinatsiyalangan terapiya sharoitida aniqroq ta'sir ko'rsatdi. Homiladorlikdan oldin va homiladorlik paytida epigenetik faollikning eng mu-

him bosilishi bemorlarda (fraktsiyalanmagan heparin + antibiotik + kontrikal) qayd etilgan. Natijalar shuni ko'rsatadi, antikoagulyant va yallig'lanishga qarshi pregravidar terapiyani tanlash organizmning epigenetik holatiga uzoq muddatli ta'sir ko'rsatishi mumkin.

SUMMARY

INFLUENCE OF HEPARIN AND CLEXANE IN COMBINATION WITH ANTIBIOTICS AND CONTRICAL ON DNA METHYLATION OF THE LEUCOCYTE IN WOMEN WITH GENITAL INFECTIONS AND MISCARRIAGE

Mukhitdinova Kamola Oybekovna², Aleynik Vladimir Alekseevich^{1,2},
Babich Svetlana Mihaylovna², Negmatshaeva Habiba Nabievna²

¹*Institute of Human Immunology and Genomics,
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan*

²*Andijan State Medical Institute*

bsm959@mail.ru

Keywords: heparin, clexane, contrical, genital infections, DNA methylation, early pregnancy, miscarria

The work studied the effect of heparin and clexane in combination with antibiotics and contrical on leukocyte DNA methylation in women with genital infections and miscarriage. Physiological increase in epigenetic activity (growth of DNA methyltransferase 1 and 5-methyl-2-deoxycytidine) in leukocytes was observed in healthy women and with the use of LMWH without antibiotics. In patients who received LMWH in combination with antibiotics and/or contrical, the initial levels of epigenetic markers were significantly reduced, and

recovery was incomplete, despite a significant increase by the 12th week. UFH had a more pronounced suppressive effect on epigenetic markers compared to LMWH, especially in the conditions of combination therapy. The most significant suppression of epigenetic activity before and during pregnancy was recorded in patients (UFH + antibiotic + contrical). The obtained data suggest that the choice of anticoagulant and anti-inflammatory pregravid therapy can have a long-term effect on the epigenetic state of the body.

УДК. 57.085:576.83:616.994

ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ САРКОМАХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

**Полатова Джамиля Шагайратовна^{1,2}, Каримова Наргиза Мансуровна¹,
Каххаров Алишер Жамолиддинович¹**

*Ташкентский государственный стоматологический институт¹
Научно-практический медицинский центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии²*

polatova.dj@gmail.com

Настоящее исследование посвящено анализу роли иммунного микроокружения в ответе на химиотерапию у пациентов с саркомами мягких тканей. Проведен ретроспективный анализ 174 образцов опухолевых тканей, полученных у больных с диагнозом рабдомиосаркома различной локализации. В рамках исследования был осуществлен иммуногистохимический определение статусов CD4, CD8, CD20 и CD68 с целью оценки состава и локализации иммунных клеток в tumorной среде. Результаты показали, что отсутствуют статистически значимые различия в показателях иммунного микроокружения в зависимости от эффективности химиотерапии, что указывает на сложность взаимодействия компонентов микроокружения и их влияние на терапевтический ответ. В статье рассматриваются перспективы дальнейших исследований, включающих расширение спектра биомаркеров, а также развитие комбинированных терапевтических подходов, таких как интеграция имму-

нотерапии и химиотерапии, с целью повышения эффективности лечения и индивидуализации стратегий терапии при саркомах мягких тканей. Это исследование способствует углублению понимания роли иммунного микроокружения и подчеркивает необходимость дальнейших многофакторных подходов для улучшения клинических результатов у пациентов.

Введение. Актуальность исследования иммунного микроокружения при саркомах мягких тканей обусловлена тем, что эти злокачественные новообразования представляют собой гетерогенную группу опухолей, которые зачастую демонстрируют высокую степень устойчивости к стандартным методам лечения, включая химиотерапию. На международном уровне особое внимание уделяется пониманию роли иммунного микроокружения в прогрессировании сарком и в формировании их ответной реакции на терапию [1].

Саркомы мягких тканей, в отличие от многих других типов рака, имеют

сложное и разнообразное микроокружение, в котором задействованы различные типы клеток, включая иммунные клетки, стромальные клетки и эндотелиальные клетки. Исследования показывают, что инфильтрация опухолей иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты подтипа CD8 и макрофаги, оказывает существенное влияние на динамику заболевания и реакцию на лечение. Генетические и иммуногистохимические анализы часто выявляют роли специфических иммунных клеток как в процессе опухолевого ангиогенеза, так и в его ингибировании [2].

Международные исследования подчеркивают, что понимание взаимодействия между саркомами и их микроокружением может привести к разработке новых терапевтических стратегий. Например, комбинация химиотерапии с иммунотерапией представляется многообещающим направлением, способным улучшить исходы лечения. Иммуносупрессивные факторы, присутствующие в опухолях, могут быть преодолены с помощью специально разработанных иммунотерапевтических агентов, направленных на активирование противоопухолевого иммунного ответа [3].

Таким образом, изучение иммунного микроокружения сарком мягких тканей является критически важным для разработки новых подходов к лечению, которые могли бы повысить эффективность существующих терапий и привести к улучшению выживаемости пациентов. Это направление исследования способно внести существенный вклад в прогресс персона-

лизированной медицины и предоставить новые инструменты для борьбы с резистентными формами рака [4,5].

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, а также Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, и его Ташкентского городского филиала, в период с 2014 по 2024 годы. Участие в исследовании приняли 174 пациентов с диагнозом рабдомиосаркома различной локализации.

Критерии включения: диагноз саркомы мягких тканей, наличие данных о проведенной химиотерапии и материал для иммуногистохимического анализа. Исключались пациенты с предварительной иммунотерапией или недостаточным объемом биопсийного материала.

Для оценки иммунного микроокружения использовались образцы опухолевых тканей, полученные методом биопсии. Образцы фиксировались в 10% формалин и заключались в парафин. Секционные срезы толщиной 4 мкм окрашивались с использованием антител для определения статуса CD4, CD8, CD20 и CD68. Результаты патогистологического исследования оценивались двумя независимыми патологами.

Оценка локализации инфильтрации иммунных клеток проводилась путем разделения образцов на интракутуморальную и перитуморальную зоны. Подсчет клеток выполнялся в 5 независимых полях зрения с использованием микроскопии. Результаты

записывались как процент положительных клеток от общего количества клеток в поле зрения.

Для анализа различий в уровне инфильтрации и ответе на химиотерапию использовались критерии хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Уровень значимости устанавливался на уровне $p<0,05$. Все расчеты проводились с использованием статистического программного обеспечения.

Этот подход обеспечивал детальную оценку иммунного микроокружения и его влияние на клинические исходы у пациентов с саркомами мягких тканей.

Результаты. Нами был выполнен анализ иммунного микроокружения в зависимости от эффекта от химиотерапии (полный-1, частичный-2, стабилизация-3, прогрессирование-4).

Таблица 1

Анализ иммунного микроокружения в зависимости от эффекта от химиотерапии

Показатели	Категории	эффект от химиотерапии (полный-1, частичный-2, стабилизация-3, прогрессирование-4)				p
		Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	
CD 4 статус	отрицательный статус	7 (31,8)	28 (43,1)	32 (52,5)	3 (33,3)	0,320
	положительный статус	15 (68,2)	37 (56,9)	29 (47,5)	6 (66,7)	
локализация (интратумор-1, перитумор-2)	интратуморальная инфильтрация	3 (15,8)	17 (29,8)	22 (39,3)	2 (25,0)	0,071
	перитуморальная инфильтрация	12 (63,2)	23 (40,4)	27 (48,2)	2 (25,0)	
	Показатель 3	4 (21,1)	17 (29,8)	7 (12,5)	4 (50,0)	
уровень (низкий-1, высокий-2)	низкий уровень	10 (43,5)	36 (49,3)	35 (51,5)	6 (60,0)	0,834
	высокий уровень	13 (56,5)	37 (50,7)	33 (48,5)	4 (40,0)	
CD8 статус	отрицательный статус	6 (26,1)	30 (41,1)	31 (45,6)	2 (20,0)	0,217
	положительный статус	17 (73,9)	43 (58,9)	37 (54,4)	8 (80,0)	
локализация (интратумор-1, перитумор-2)	интратуморальная инфильтрация	6 (26,1)	30 (41,1)	31 (45,6)	2 (20,0)	0,120
	перитуморальная инфильтрация	14 (60,9)	25 (34,2)	29 (42,6)	5 (50,0)	
	Показатель 3	3 (13,0)	18 (24,7)	8 (11,8)	3 (30,0)	

уровень (низкий-1, высокий-2)	низкий уровень	11 (47,8)	41 (56,2)	35 (51,5)	8 (80,0)	0,338
	высокий уровень	12 (52,2)	32 (43,8)	33 (48,5)	2 (20,0)	
CD20 статус	отрицательный статус	6 (26,1)	33 (45,2)	33 (48,5)	2 (20,0)	0,120
	положительный статус	17 (73,9)	40 (54,8)	35 (51,5)	8 (80,0)	
локализация (интратумор-1, перитумор-2)	интратумораль- ная инфильтра- ция	6 (27,3)	31 (42,5)	33 (48,5)	2 (20,0)	0,171
	перитумораль- ная инфильтра- ция	11 (50,0)	30 (41,1)	31 (45,6)	6 (60,0)	
	Показатель 3	5 (22,7)	12 (16,4)	4 (5,9)	2 (20,0)	
уровень (низкий-1, высокий-2)	низкий уровень	14 (60,9)	45 (61,6)	41 (60,3)	8 (80,0)	0,688
	высокий уровень	9 (39,1)	28 (38,4)	27 (39,7)	2 (20,0)	
CD68 статус	отрицательный статус	6 (26,1)	31 (42,5)	34 (50,0)	2 (20,0)	0,104
	положительный статус	17 (73,9)	42 (57,5)	34 (50,0)	8 (80,0)	
локализация (интратумор-1, перитумор-2)	интратумораль- ная инфильтра- ция	6 (26,1)	33 (45,2)	27 (40,3)	2 (20,0)	0,227
	перитумораль- ная инфильтра- ция	17 (73,9)	40 (54,8)	40 (59,7)	8 (80,0)	

Анализ иммунного микроокружения в контексте реакции на химиотерапию выявил отсутствие статистически значимых различий в статусах CD4, CD8, CD20 и CD68, а также их локализации. Все значения p превышают пороговое значение 0,05, указывая на то, что эти иммунные параметры не оказывают значительного влияния на эффективность химиотерапии в данной выборке. Это может быть связано с несколькими факторами.

Во-первых, индивидуальные особенности опухолей играют важную роль. Каждая опухоль имеет своеобразный генетический и молекулярный профиль, который определяет

её ответ на лечение. Иммунное микроокружение, в свою очередь, также зависит от этих особенностей и может по-разному влиять на результаты химиотерапии. Таким образом, отсутствие значимых различий может быть следствием высокой степени гетерогенности опухолей в исследуемой группе.

Во-вторых, комплексное взаимодействие различных компонентов микроокружения может маскировать влияние отдельных популяций иммунных клеток. Эффективность химиотерапии, вероятно, определяется совокупностью множества факторов, включая взаимодействия между раз-

личными клетками, молекулами и условиями микроокружения опухоли, а также спецификой применения самой химиотерапии.

Кроме того, возможно, что существующие различия не достигают статистической значимости из-за недостаточного размера выборки, что снижает мощность статистического теста. Это подчеркивает важность увеличения объема выборки в будущих исследованиях для более надежных выводов.

В теоретическом контексте анализ этих данных говорит о необходимости расширения исследований в области иммунного микроокружения опухолей. Дополнительные исследования могут включать изучение более широкого набора биомаркеров для выявления потенциала иммунотерапии в сочетании с химиотерапией. Расширенные методы анализа также могут помочь учесть сложные функциональные взаимодействия между различными компонентами иммунной системы и их воздействие на исходы лечения.

Практическое применение этих результатов может включать оценку возможности использования комбинации химиотерапии с иммунотерапией. Такой подход может выявить синергетический эффект, основанный на поддержке иммунной системы в борьбе с опухолью с одновременным применением химиотерапевтических агентов. В итоге, дальнейшие исследования в этой области будут способствовать развитию более персонализированных подходов к лечению рака, учитывающих уникальный иммунный профиль каждого пациента.

Выводы. Исследование иммунного микроокружения при саркомах мягких тканей выявило отсутствие статистически значимых различий в статусах CD4, CD8, CD20 и CD68 в контексте их ответа на химиотерапию. Данные результаты указывают на сложное взаимодействие компонентов микроокружения, которое может маскировать влияние отдельных иммунных клеток.

Для улучшения понимания и терапии сарком рекомендуется проведение дополнительных исследований с акцентом на широкий спектр биомаркеров и использование комбинированных методик терапии, таких как сочетание химиотерапии и иммунотерапии. Это может привести к разработке более эффективных и персонализированных подходов, что в конечном итоге улучшит клинические исходы для пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019; 69: 7-34.
2. Lester Wai Mon Chan, Henry Soeharno, Johnny Chin-Ann Ong, Louis Choon Kit Wong, Sarah Xing-Yi Ong, Wee Boon Tan, Harish Mithiran Muthiah, Hari Kumar Sampath, Kenneth Pak Leung Wong, Mark E Puhaindran, Chung Ming Chan, Surgery, Clinical Management of Bone and Soft Tissue Tumors, 10.1007/978-981-96-2163-7_4, (53-78), (2025).
3. Harzem Özger, Franklin H. Sim, Ajay Puri, Levent Eralp, Buğra Alpan, Management Algorithm for Extremity Soft Tissue Sarcomas, Diagnosis and Treatment of Soft Tissue Tumors, 10.1007/978-3-031-77061-6_25, (245-253), (2025).
4. Harzem Özger, Buğra Alpan, Classification from a Surgical Perspective, Diag-

nosis and Treatment of Soft Tissue Tumors, 10.1007/978-3-031-77061-6_15, (131-158), (2025).

5. Leonidas Mavroeidis, Andrea Na-

politano, Paul Huang, Robin L. Jones, Novel Therapeutics in Soft Tissue Sarcoma, Cancers, 10.3390/cancers17010010, 17, 1, (10), (2024).

SUMMARY

IMMUNE MICROENVIRONMENT AND ITS IMPACT ON THE EFFECTIVENESS OF CHEMOTHERAPY IN SOFT TISSUE SARCOMAS

**Polatova Djamila Shagayratovna^{1,2},
Karimova Nargiza Mansurovna¹,
Kahharov Alisher Jamoliddinovich¹**

*Tashkent State Dental Institute¹
Scientific and Practical Medical Center of
Pediatric Oncology,
Hematology and Immunology²*

[**polatova.dj@gmail.com**](mailto:polatova.dj@gmail.com)

This study is devoted to the analysis of the role of the immune microenvironment in the response to chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas. As part of the study, immunohistochemical determination of the statuses of CD4, CD8, CD20 and CD68 was carried out in order to assess the composition and localization of immune cells in the tumor environment. The results showed that there were no statistically significant differences in the immune microenvironment parameters depending on the effectiveness of chemotherapy, which highlights the complexity of the interactions between the components of the microenvironment and their impact on the therapeutic response. The article discusses the prospects for further research, including expanding the spectrum of biomarkers, as well as the development of combined therapeutic approaches, such as the integration of immunotherapy and chemotherapy, in order to improve the effectiveness of treatment and individualize therapeutic strategies in soft tissue sarcomas.

REZUME

IMMUN MIKRO MUHIT VA UNING YUMSHOQ TO'QIMALAR SARKOMALARIDA KIMYOTERAPIYA SAMARADORLIGIGA TA'SIRI

**Polatova Djamila Shagayratovna^{1,2},
Karimova Nargiza Mansurovna¹,
Kahharov Alisher Jamoliddinovich¹**

*Toshkent davlat stomatologiya instituti¹
Bolalar onkologiyasi, gematologiyasi va
immunologiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi²*

[**polatova.dj@gmail.com**](mailto:polatova.dj@gmail.com)

Ushbu tadqiqot yumshoq to'qimalar sarkomasi bo'lgan bemorlarda kmyoterapiyaga javob berishda immun mikro muhitning rolini tahlil qilishga bag'ishlangan. Tadqiqot doirasida CD4, CD8, CD20 va CD68 holatini immunohistokimyoviy aniqlash o'simta muhitida immun hujayralarining tarkibi va lokalizatsiyasini bahoresh uchun o'tkazildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, kmyoterapiya samaradorligiga qarab immun mikromuhit parametrlarida statistik jihatdan muhim farqlar yo'q, bu mikromuhit komponentlari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarning murakkabligini va ularning terapevtik javobga ta'sirini ta'kidlaydi. Maqolada yumshoq to'qimalar sarkomalarida davolash samaradorligini oshirish va terapevtik strategiyalarni individuallashtirish maqsadida biomarkerlar spektrini kengaytirish, shuningdek, immunoterapiya va kmyoterapiya integratsiyasi kabi kombinatsiyalangan terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish, keyingi tadqiqotlar istiqbollari muhokama qilinadi.

УДК: 612.13:615.324:616.136-002.13

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЖИРОВОГО ЛОСКУТА ЩЕКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЁННЫХ РАСЩЕЛИН НЁБА

Ражаматов Тимур Рахимджанович

Бухарский государственный медицинский институт

buxoro@exat.uz

Ключевые слова: палатопластика, расщелина нёба, жировой лоскут щеки, иммунитет, цитокины, VEGF, TGF- β , CD4/CD8, воспаление, заживление.

В статье рассматриваются особенности применения лоскута жирового тела щеки при хирургической коррекции врождённых расщелин нёба у детей с акцентом на иммунологические и регенераторные механизмы. Проведён сравнительный анализ эффективности данной методики и традиционной палатопластики. Отмечено улучшение заживления, снижение выраженности воспалительной реакции, более быстрое восстановление речевой функции и активная экспрессия факторов роста в зоне вмешательства при использовании жирового лоскута. Полученные данные подтверждают высокую клиническую значимость и патогенетическую обоснованность метода.

Актуальность. Врождённые расщелины верхней губы и нёба являются одними из наиболее распространённых черепно-лицевых пороков развития и сопровождаются серьёзными функциональными и эстетическими нарушениями, включая затруднение речи, глотания и дыхания. Эти состояния требуют своевремен-

ной комплексной коррекции, где основную роль играет хирургическое вмешательство. Несмотря на широкое применение традиционных методов палатопластики, они не лишены недостатков: высок риск послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность швов, формирование свищей и воспалительные реакции. Это подталкивает к поиску более эффективных решений, минимизирующих травматичность и повышающих качество восстановления. Одним из перспективных направлений является применение лоскута жирового тела щеки (*corpus adiposum buccae*) в качестве аутотрансплантата. Данный метод привлекает внимание благодаря его анатомической доступности, хорошей васкуляризации и высокой биосовместимости. Однако, несмотря на положительный клинический опыт, до настоящего времени мало изучено влияние этой методики на иммунный ответ и процессы регенерации в послеоперационный период. Иммунологические аспекты, такие как баланс провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов, экспрессия факторов роста и характеристики лимфоцитарных субпопуляций, играют ключевую роль в формировании условий для успешного заживления и предотвращения осложнений. Особенно значимо это для детей раннего возраста, у которых иммунная система находится в стадии формирования. Необходимость изучения иммунобиологических и регенераторных эффектов применения жирового лоскута щеки при палатопластике обусловлена как клиническими потребностями, так и научным интересом. Это позволит углублённо оценить механизм действия метода, повысить его эффективность и обеспечить персонализированный подход к лечению врождённых расщелин нёба у детей.

Цель. Оценить клиническую, иммунологическую и морфологическую эффективность применения лоскута жирового тела щеки при палатопластике у детей с врождёнными расщелинами нёба, сравнив его с традиционной техникой и выявив возможности индивидуализации хирургического подхода на основе иммунобиологических маркеров.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе специализированного отделения челюстно-лицевой хирургии и включало 72 ребёнка с врождёнными расщелинами нёба в возрасте от 9 месяцев до 2 лет. Пациенты были разделены на две группы: в основной использовался аутотрансплантат из жирового тела щеки (38 детей), в контрольной – традиционная техника палатопластики

(34 ребёнка). Учитывались возраст, анатомо-функциональная зрелость и общее соматическое состояние. Оценка эффективности включала клинические, функциональные и лабораторные показатели: сроки эпителизации, частота осложнений (свищи, воспаления, деформации), а также логопедическая оценка речи через 6 месяцев. Лабораторный этап включал определение уровней IL-6, TNF- α , IFN- γ методом ИФА и анализ лимфоцитарных субпопуляций (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) с расчётом индекса CD4+/CD8+ методом проточной цитометрии. Морфологическая активность оценивалась иммуногистохимически по экспрессии VEGF и TGF- β в зоне вмешательства.

Результаты. Проведённое исследование позволило выявить значимые различия в клинико-иммунологических и морфологических показателях между основной и контрольной группами. В основной группе, где применялся лоскут жирового тела щеки, средний срок полной эпителизации составил $10,2 \pm 1,6$ дня, что достоверно меньше, чем в контрольной группе – $14,7 \pm 2,1$ дня ($p < 0,01$). Ускорение заживления связано с выраженной васкуляризацией и быстрой адаптацией трансплантата. Частота свищей у пациентов основной группы составила 5,3 %, тогда как в контрольной группе данный показатель достиг 17,6 %, что говорит о более высокой надёжности закрытия дефекта при использовании жирового лоскута. Аналогично, воспалительные осложнения встречались реже – 7,9 % в основной группе против 20,5 % в контрольной. Дефор-

мация нёба после операции наблюдалась у 2,6 % пациентов с применением жирового лоскута и у 11,8 % при стандартной методике.

Функциональная оценка речевой активности через 6 месяцев после вмешательства показала, что в основной группе средний балл составил $8,6 \pm 1,1$, в то время как в контрольной группе этот показатель был ниже — $7,2 \pm 1,5$ балла. Полученные различия подтверждают преимущество методики с использованием лоскута щеки в аспекте восстановления речи. Иммунологические показатели также показали достоверные различия. Уровень интерлейкина-6 (IL-6) на 7-й день после операции составил $12,4 \pm 3,1$ пг/мл в основной группе и $20,7 \pm 3,8$ пг/мл в контрольной. Уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) — $18,6 \pm 4,7$ пг/мл против $29,1 \pm 5,2$ пг/мл соответственно. Это свидетельствует о менее выраженном системном воспалительном ответе при использовании аутотрансплантата щеки. Анализ лимфоцитарных субпопуляций показал, что индекс CD4+/CD8+ в основной группе составил $2,3 \pm 0,4$, а в контрольной — $1,5 \pm 0,3$. Повышен-

ное значение индекса свидетельствует о восстановлении регуляторных функций иммунной системы и снижении цитотоксической активности. Иммуногистохимический анализ образцов тканей продемонстрировал более высокую экспрессию регенераторных маркеров в основной группе. Экспрессия VEGF составила 87,5 %, а TGF- β — 81,3 %, в то время как в контрольной группе эти показатели составили 65,2 % и 59,8 % соответственно. Таким образом, жировой лоскут способствует усилиению ангиогенеза и активации механизмов тканевого восстановления. Корреляционный анализ подтвердил, что повышение уровня VEGF обратно связано с длительностью эпителизации ($r = -0,64$, $p < 0,01$), а уровень TGF- β положительно коррелирует с логопедической оценкой речевых функций ($r = 0,58$, $p < 0,01$). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что применение жирового лоскута щеки в палатопластике сопровождается снижением воспалительной активности, ускорением заживления и улучшением функциональных исходов по сравнению с традиционными методиками.

Таблица 2

Параметры, отражающие клинико-иммунологические результаты

Параметр	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=34)
Срок полной эпителизации (дни)	$10,2 \pm 1,6$	$14,7 \pm 2,1$
Частота свищей (%)	5,3	17,6
Частота воспалений (%)	7,9	20,5
Деформация нёба (%)	2,6	11,8
Речевая функция (баллы)	$8,6 \pm 1,1$	$7,2 \pm 1,5$
IL-6 на 7 день (пг/мл)	$12,4 \pm 3,1$	$20,7 \pm 3,8$

TNF- α на 7 день (пг/мл)	$18,6 \pm 4,7$	$29,1 \pm 5,2$
CD4+/CD8+ индекс	$2,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$
Экспрессия VEGF (%)	87,5	65,2
Экспрессия TGF- β (%)	81,3	59,8

Заключение. Результаты проведённого исследования продемонстрировали высокую клиническую и биологическую эффективность применения лоскута жирового тела щеки при хирургической коррекции врождённых расщелин нёба у детей. По сравнению с традиционной палатопластикой, использование жирового аутотранспланта способствовало ускоренной эпителизации, снижению частоты послеоперационных осложнений (свищей, воспалений, деформаций) и улучшению функционального восстановления, особенно в аспекте речевой реабилитации. Иммунологический анализ выявил снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), а также благоприятные изменения в профиле лимфоцитарных субпопуляций (повышение индекса CD4+/CD8+), что свидетельствует о модуляции системного воспалительного ответа. Повышенная экспрессия факторов роста VEGF и TGF- β в зоне вмешательства указывает на активацию процессов ангиогенеза и тканевой регенерации. Методика с применением жирового лоскута не только безопасна и биосовместима, но и обладает выраженным регенераторным и иммуномодулиру-

ющим потенциалом. Эти особенности делают её перспективным направлением в реконструктивной хирургии нёба, особенно у пациентов раннего возраста. Полученные данные позволяют рекомендовать включение данного подхода в клинические протоколы как эффективную альтернативу традиционным методам, особенно в сложных клинических случаях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Боровиков В. П. Статистический анализ в медицине и биологии с использованием пакета STATISTICA. — М.: Инфра-М, 2011. — 352 с.
- Горшков А. Н., Касьянов А. И. Врожденные расщелины верхней губы и нёба у детей: диагностика и лечение. — СПб.: Эльби, 2014. — 212 с.
- Добровольский С. Р., Левитин Е. П. Челюстно-лицевая хирургия детского возраста. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 368 с.
- Захаров А. И., Воробьев А. И. Иммунология воспаления. — М.: Медицина, 2017. — 416 с.
- Карпенко Ю. Ю., Жукова Н. А. Методы иммуногистохимии в медицинских исследованиях // Морфология. — 2020. — Т. 158, № 3. — С. 78–84.

РЕЗЮМЕ

**ТАНГЛАЙ ТУФМА ЁРИКЛАРИНИ
ЖАРРОХЛИК ЙЎЛИ БИЛАН
КОРРЕКЦИЯЛАШДА
ЁНОҚ ЁҒ ҚИЙҚИМИДАН
ФОЙДАЛАНИШНИНГ
ИММУНОЛОГИК ВА
РЕГЕНЕРАТОР ЖИҲАТЛАРИ**

Ражаматов Тимур Рахимджанович

Бухоро давлат тиббиёт институти

buxoro@exat.uz

Калит сўзлар: палатопластика, танглай ёриғи, ёноқ ёғ қатлами, иммунитет, ситокинлар, ВЕГФ, ТГФ- β , CD4/CD8, яллиғланиш, соғайиш.

Мақолада иммунологик ва регенератор механизmlарга эътибор қарратган ҳолда болаларда танглайнинг туғма кемтикларини жарроҳлик йўли билан тузатишида лунж ёғ танаси лахтакасини қўллашнинг ўзига хос хусусиятлари кўриб чиқилган. Ушбу усул ва анъанавий палатопластика самародорлиги қиёсий таҳлил қилинди. Ёли лахтақдан фойдаланганда битишининг яхшиланиши, яллиғланиш реакциясининг пасайиши, нутқ функциясининг тезроқ тикланиши ва аралашув зонасида ўсиш омилларининг фаол ифодаланиши қайд этилди.

SUMMARY

**IMMUNOLOGICAL AND
REGENERATORY ASPECTS OF
USING LUXARY FAT LUBRICUM
DURING THE SURGICAL
CORRECTION OF CONGENITAL
PALM CRAINS.**

Rajamatov Timur Raximjanovich

Bukhara State Medical Institute

buxoro@exat.uz

Keywords: Palatoplasty, cleft palate, cheek fat, immunity, cytokines, VEGF, TGF- β , CD4/CD8, inflammation, healing.

The article examines the features of using a cheek fat body patch in the surgical correction of congenital cleft palate in children, with an emphasis on immunological and regenerative mechanisms. A comparative analysis of the effectiveness of this method and traditional paloplasty was conducted. Improvement in healing, a decrease in the severity of the inflammatory response, faster restoration of speech function, and active expression of growth factors in the intervention zone with the use of a fatty patch were noted.

**ODDIY XLORELLA (*CHLORELLA VULGARIS*) SUVO'TI
O'SIMLIGIDAN OLINGAN TABIIY DORIVOR BIOLOGIK ERITMANING
IMMUN TIZIMINI XUJAYRALARIGA TA'SIRI
KO'RSATKICHLARI**

Teshajonova Maxliyo Ma'rufjon qizi

Farg'ona Davlat Universiteti. Farg'ona

mteshajonova@gmail.com

Kalit so'zlar: Biostimulyator, imonoglobulin, antitana, antigen, immunoustimulyator, immunokarrektor, zardob, timus, xlorella, suv o'tlari, qon shaklli elementlari, monotsitlar, limfotsitlar.

Dolzarbliyi. Atrof-muhit holatining izchil ravishda yomonlashuvi va toksikantlar kontsentratsiyasining oshib borishi odamlar hamda hayvonlar populatsiyasida infektion kasalliklar tarqalishining ortishiga olib kelmoqda. Bugungi kunda ekologik muvozanatning izdan chiqishi va biosfera komponentlarining antropogen faoliyat natijasida degradatsiyalanishi global muammolar qatoriga kirib, dolzarb ilmiy-amaliy yechimlarni taqozo etmoqda. Shu munosabat bilan, organizmning metabolik faoliyatini tartibga solish, immunologik reaktivligini oshirish maqsadida, ekologik jihatdan xavfsiz, tabiiy kelib chiqishga ega, yuqori biologik faollikka ega bo'lgan bioaktiv moddalar asosida dorivor biostimulyatorlar ishlab chiqishga ilmiy hamjamiyat tomonidan alohida e'tibor qaratilmoqda. Mazkur tadqiqot doirasida o'rganilayotgan (*Chlorella vulgaris*) turiga mansub oddiy xlorella suv o'ti o'zining yuqori oziqlilik darjasini hamda biologik faol komponentlarga boyligi bilan ajralib turadi. Ayniqsa, xlorella quruq biomassa

massasining 55 foizidan ortig'ini tashkil etuvchi yuqori molekulyar oqsillar bilan xarakterlanadi. Bu oqsillar tarkibida 20 dan ziyod muhim aminokislotalar mavjud bo'lib, ular organizmda asosiy plastik va energetik funksiyalarni bajaradi. Shu nuqtai nazardan, xlorella vegetariyanizmga rioya qiluvchilar uchun muhim hayvoniy oqsil alternativasi bo'lib xizmat qiladi. Undagi lipid fraksiyasining 80 foizdan ortig'i ko'p to'yinmagan yog' kislotalaridan iborat bo'lib, ularning yuqori biologik faolligi fiziologik jihatdan muhim ahamiyatga ega.

Xlorella tarkibida vitaminlar kompleksi – A, B1, B2, B6, C, K, RR, E vitaminlari, pantotenat va folat kislotalari bilan bir qatorda, biologik ahamiyatga molik bo'lgan kaltsiy, fosfor, magniy, kaliy, mis, temir, oltingugurt, rux, kobalt kabi mikro va makroelementlar mavjudligi aniqlangan [3, 9, 16].

Jahon miqyosida mavjud bo'lgan oqsil tanqisligi muammosi kontekstida qayta tiklanadigan va barqaror manba sifatida xlorelladan foydalanish katta

ahamiyat kasb etadi. Chlorella vulgaris — insoniyatga ma'lum bo'lgan eng istiqbolli ozuqaviy resurslardan biri bo'lib, uning kimyoviy tarkibi quyidagiicha: oqsil – 40-55%, uglevodlar – 35%, lipidlar – 5-10%, mineral moddalarning ulushi esa – 10% gacha yetadi. Xlorellaning oqsil komponenti 20 dan ortiq aminokislotalarni o'z ichiga oladi, ularning ko'pchiligi fiziologik jihatdan muhim hisoblanadi. Shuningdek, xlorella tarkibida oziq-ovqat manbalarida kamdan-kam uchraydigan yuqori konsentratsiyadagi 650 dan ortiq biologik faol birikmalar aniqlangan. Ayniqsa, xlorella tomonidan sintez qilinadigan *xlorellin* nomli tabiiy probiotik modda mikroor-



Xlorella jinsining zamonaviy tasnifi V. M. Andreeva (1975) tomonidan amalga oshirildi. Ommaviy yetishtirish uchun ishlatiladigan suv o'tlarining ko'plab turlaridan xlorella yetakchi o'rinni egalaydi, ulardan eng ko'p ishlatiladigan turlari (*Chlorella vulgaris*) hisoblanadi. Tadqiqotchilar (Fisher i Barlyyu, 1953; Geogegen, 1954; Fink, 1955,) xlorellaning oziqlanish afzalliklarini o'rganishga bag'ishlangan[2]. Bu esa XXI asrda chorvachilik sohasida yetakchi mavqega ega. Bu nafaqat sanoatning rivojlanishiga kuchli turtki beradi, balki uning noyob xususiyatlari tufayli ekologik toza chor-

ganizmlarga qarshi yuqori darajadagi bakterisid xususiyatga ega. Ilmiy manbalarda xlorellaning streptokokklar, stafilokokklar, *Escherichia coli* va hatto sil kasalligini keltirib chiqaruvchi mikobakteriyalarga nisbatan samarali antibakterial ta'sir ko'rsata olishi qayd etilgan (Ya. Salnikova, 1977).

Ushbu bir hujayrali yashil suv o'ti ilk bor 1890 yilda Daniyalik tadqiqotchi tomonidan aniqlangan bo'lib, uning *Chlorella Beijerinck* (1921) turkumiga mansubligi ko'rsatilgan. Mazkur tur avtotrof protokokk suv o'tlari guruhiga kiradi va asosan mikroskopik o'lchamdag'i bir hujayrali organizmlar sifatida namoyon bo'ladi. [713,17].



vachilik mahsulotlarini olish imkonini beradi. Zero, xlorella yil faslidan qat'iy nazar yil davomida doimiy o'sadi, ya'ni hayvonlar yashil oziqadan chegaralanmaydi. Kelajakda sanoat asosida hayvonlarni oziqlantirish ko'lami ustun mavqega ega bo'ladi. O'simliklarning yashil forajlari hayvonlarni intensiv o'stirish vaqtida texnologik siklga mos kelmaydi. Xlorella esa sanoat oziqlantirish texnologiyasini o'zgartirmagan holda, har qanday turdagи hayvon va parandalarning ozuqa ratsioniga kiritilishi mumkin. [4,12].

Yaponiyaning Kioto shahrida o'tka-

zilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, xlorella vazn yo'qotishga yordam beradi, gen ekspressionini nazorat qiladi va gandan (DNK nukleotidlari ketma-ketligi) irsiy ma'lumotni funktsional mahsulot, RNK yoki oqsilga aylantiradi, bu esa o'z navbatida tana yog'ining kamayishiga olib keladi. Tadqiqotchilar, shuningdek, xlorella ta'sirlangan genlar signalizatsiya, tashish, yog almashinuvi, glyukoza va insulinning so'rlishida ijobjiy natijalarni ko'rsatganligini aniqladilar. Ular orasida metabolizm, signalizatsiya, retseptorlar, tashuvchilar va sitokinlar bilan bog'liq genlar borligini aniklashdi. Ular yog' va insulin metabolizmining signalizatsiya yo'llarida ishtirok etadigan genlarni o'z ichiga olgan. Glyukoza olish bilan bevosita bog'liq bo'lgan gen ekspression profillarida aniq farqlar mavjud ekan, bu insulin signalizatsiya yo'llarining faollashishini ko'rsatadi va bu qon shakar darajasining pasayishiga sabab bo'lishi mumkin.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019 yil 28 martdagи «Veterinariya va chorvachilik sohasida davlat boshqaruvi tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi PF-5696-son Farmoni ijrosi va O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining 11.11.2017 yildagi «Veterinariya dori vositalari va ozuqa qo'shimchalarining xavfsizligi to'g'risidagi umumiyl teknik reglamentni tasdiqlash haqida»gi 905-sonli Qarori asosida dori vositalari va ozuqa qo'shimchalarini xavfsizligini ta'minlash, tayyor dori vositalarini ishlab chiqarish va fermer xo'jaliklariga yetkazish orqali ozuqa mahsulotlari sifatini oshirish kerakliligi ta'kidlab o'tilgan.

Barcha yuqorida hisobga olgan hol-

da, ekologik toza dorivor oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligini sanoat miqyosida ishlab chiqishni tashkil qilish, o'simligidan tabiiy dorivor biologik faol moddalar olish texnologiyasini yaratish bo'ladi. Bu esa real iqtisodiyotga yangi texnologiyalar va raqobatbardosh maxsulotni, ekologik toza biostimulyatorlarni ishlab chiqarishni imkoniyatini beradi. Undan tashkari, Bu o'simlik bilan chorva mollarini oziqlantirish sut miqdorini 20% ga, go'sht miqdorini 40% ga va parrandachilikda tovuq tuxumlarini ko'payishini 30 % ga va barcha yosh qoramol buzoqlaring tana biomassasini oshishiga olib keladi va O'zbekiston Respublikasining qishloq xo'jaligi tar-mog'i rivojlanishining samaradorligini oshiradi.

Tadqiqot maqsadi va vazifalari. Tadqiqotlardan ko'zlangan asosiy maqsad oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) ajratib olingan birikmalarning immun tizimi a'zolariga ta'sir mexanizmlarini va gemopoezga ta'sir ko'rsatkichlarini o'rganishdan iborat. Tadqiqot vazifalari esa ikkilamchi immun tanqislik xolatini xayvonlarda keltirib chikarish va ularni oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) ajratib olingan birikmalar orqali davolash usullarini o'rganish. Xayvonlarda AHQH (antitana xosil kiluvchi xujayralar) xosil bo'lishini lokal gemoliz usulida tajribalar asosida o'rganish. Qon shakilli elementlarining zardob eritmlari ta'siri natijasida miqdoriy o'zgarishini kuzatish.

Ilmiy yangiligi: Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol moddalarning ajratib olish usullari texnologiyasini tashkil qilish. Xayvonlarda ikkilamchi

immuntanqislik xolatni keltirib chikarish va kasallikka bu biologik faol moddalarning turli dozalarda ishlatilishi o'rganish. Qonning shakilli elementlari eritro-leykopoezda boradigan o'zgarishlarni turli xil (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol tarkibli eritmalar ta'sirida kuzatish. Olingan natijalar asosida (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol eritmalarining ishlatilishi va bu eritmalarining miqdoriy ta'sir mexanizmlarini yaratish va xayvonlardagi turli immuntanqislik xolalarini davolash usullarini yaratish va ularni tajribalar asosida o'rganish.

Tadqiqotda qo'llanilgan metodikaning tavsifi. Taloqda antitelo hosil qiluvchi xujayralarni aniqlash. Antitelo hosil qiladigan xujayrani **Nordin, Jerne** (1963) agarozaning lokal gemoliz metodi bilan aniqlanadi. Ikkilamchi immuntanqislik modeli sifatida toksik gipatit olindi. Toksik gipatit bilan kasallangan sichqonlarga uch kun mobaynida CCl_4 20 % li eritmasini 0,2 ml dan qorin bo'shlig'iga yuborilgan sichqonlarga immunitetni aniqlash uchun qorin bo'shlig'ini qo'y eritrotsitlari bilan immunlab oxirgi kuni CCl_4 yana yuboriladi. Ikkilamchi immuntanqislik modeli kelib chiqanligi kuzatildi. Tajribada antigen sifatida hayvonlarni immunizatsiya qilish uchun (QE) qo'y eritrotsitlaridan foydalanildi. Tadqiqotning farazlarida esa tajriba orqali olingan hisob ko'rsatgichlarini statistik tahlildan o'tkazish uchun taloqdagi AHQH lar soni va qon hosil qiluvchi xujayralar o'rtacha arifmetik soni aniqlandi. Ishonchlilik va xatolilik intervali ishonchliligi 95% tashkil qiladi. Qon hujayralari eritrotsit va leykotsitlar

umumiyligida qabul qilingan uslublar orqali sanaldi. Eritrotsitlar va leykotsitlar Kamera Goryaeva asosida mikroskop ostida ko'rildi.

Olingan natijalar taxlili. Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol moddalarning immunstimullovchi ta'sirini aniqlash uchun tajribalar amalga oshirildi. Buning uchun eksperimental hayvonlarda toksik gipatit chaqirildi. Ma'lum bo'lishicha, intakt hayvonlarda o'rtacha (14621 ± 1029) AHQH taloqda hosil bo'laadi. Ularga CCl_4 yuborilganda, sichqonlarda taloqda antitanalar hosil qiluvchi hujayralarning - 2,7 barobar tushishi bilan (5334 ± 725) ifodalangan immuntanqislik holati kuzatildi (**1-jadval**).

Bunga yaqin ma'lumotlar 1 mln splenotsitlarga nisbatan antitana ishlab chiqaruvchilar sonini baxolashda ham olindi. Immuntanqislik holati nafaqat taloqga nisbadan AHQH soni, balki yadro saqlovchi hujayralar miqdorining pasayishi bilan ham namoyon bo'lgan. Bunda muvofiqlik indeksi -1,1 ga teng bo'ldi. Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol moddalarning yuborilganda esa AHQH soni (13429 ± 923) yani +2,5 barobarga oshganligi kuzatildi va Timogen immunomodulyatori (11256 ± 876) yuqori immunstimullovchi ta'sirga ega ekanligi aniqlandi. Ikkinchisi guruxda intakt hayvonlarda ortacha taloqdagi AHQH soni (21485 ± 122) hosil qildi. Ularga CCl_4 yuborilganda, sichqonlarda taloqda antitanalar hosil qiluvchi hujayralarning soni (6575 ± 526) tani yani, -3,2 barobar tushishi bilan ifodalangan immuntanqislik holati kuzatildi. Bunda oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'sim-

ligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol moddalarning natijasida immun javobning (20429 ± 800) taloqdagi AHQH soni $+3,1$ barobar oshganligi kuzatildi. Bu natija ikkinchi gurux ko'rsatkichi asosida olingan. Bunga yaqin ma'lumot-

lar 1 mln. splenotsitlarga nisbatan antitanaprodutsentlar sonini baxolashda ham olindi. Immuntanqislik holati na-faqat taloqga nisbatan AHQH soni, balki yadro saqllovchi hujayralar miqdorining pasayishi bilan ham namoyon bo'lgan.

1-jadval

Eksperimental immunitet tanqisligida oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol moddalarning immunitetni kuchaytiruvchi (stimmullovchi) qiyosiy aktivligi

№ t/r	Tajriba guruhlari	YSHS(mln.)	AHQH soni				
			Taloq huj .nisbat		10 ⁶ huj.nisbat.		
		M±m	i/n	M±m	i/n	M±m	i/n
1.	Intaktli (toza hayvonlar)	336± 43	-	14621±1029	-	62,6±5	-
2.	I/T (nazrat)	371±26	-1,1	5334±725 *	-2,7	24,2±2*	-2,6
3.	I/T+ Timogen	321±23	-1,0	11256±876*	+2,1	48±5	+2,1
4.	I/T + Chlorella vulgaris	352±25	+1,2	13429±923 **	+2,5	56,3±6**	+2,3

Eslatma:

* – 1-gruppaga nisbatan aniq farq;

** – 2- gruppaga nisbatan aniq farq;

i/n – indeks nisbati;

(-,+) – ko'rsatkichning pasayishi yoki ortishi;

YSXS – yadro saklovchi hujayralar soni;

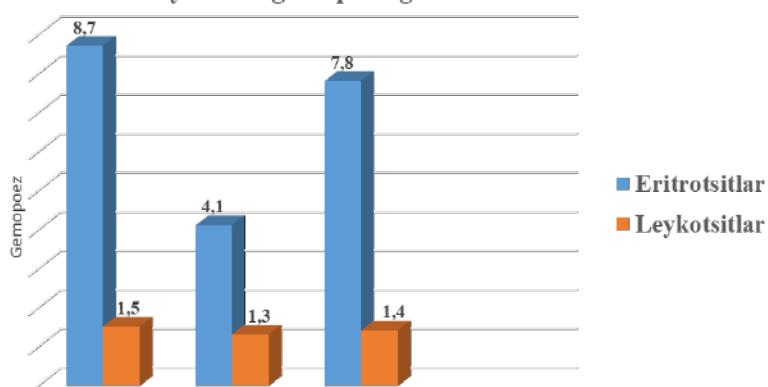
AHQH – antitelo hosil qiluvchi hujayralar.

I/T – Immunitet/Tanqisligi.

Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda asosan eritrositlar

sonini 7,8 barobar oshishiga olib keldi, leykositlar soniga esa deyarli tasir qilmagan (**1-rasm**).

Xlorella o'simligidan olingan BFM larning hayvonlar gemopoeziga ta'siri



Olingan natijalar shuni ko'rsatdi-ki, Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda immun xujayralari va gemopoez xujayralariga ta'sir ko'rsatar ekan. Immuntanqislik holati nafaqat taloqga nisbadan AHQH soni, balki yadro saqllovchi hujayralar miqdorining pasayishi bilan ham namoyon bo'lgan. Bunda muvofiqlik indeksi -2,3 ga teng bo'ldi. Bu natijalardan kelib chiqqal holda shuni ay-tish mumkinki, oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda natijasida immuntanqislik holati Timogen immuno-modulyatoriga ta'siriga qaraganda yuqori ko'rsatkichni (+2,5) namoyon qil-ganligini ko'rshimiz mumkin. Timogen dori vositasining immunstimullovchi ta'sirini aniqlash uchun tajribalar amalga oshirildi. Buning uchun eksperimental hayvonlarda suniy anemiya chaqirildi. Ma'lum bo'lishicha, intakt hayvonlarda ortacha (12486 ± 1029) AHQH hosil bo'la-di. Ularga feniltalein yuborilganda, sich-qonlarda taloqda antitanalar hosil qiluvchi hujayralarning -2,7 barobar tushishi bilan ifodalangan immuntanqislik holati kuzatildi. Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda immun javobning 11429 ± 800 AHQH na'tija bilan (+2,5) barobar oshganligi kuzatildi. Bu natija ik-kinchi gurux ko'rsatkichi asosida olingan. Bunga yaqin ma'lumotlar 1 mln splenos-itlarga nisbatan antitanaprodusentlar sonini baxolashda ham olindi. Immuntanqislik holati nafaqat taloqga nisbadan AHQH soni, balki yadro saqllovchi hujayralar miqdorining pasayishi bilan ham namoyon bo'lgan. Bunda muvofiqlik indeksi -2,6 ga teng bo'ldi. Oddiy xlorella

(*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda immun javobning taloqdagi antitana xujayralarining oshishiga olib keldi.

XULOSALAR

- Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol moddaiimmun javobga ta-siri AHQH lar soni toksik gepatit cha-qirilgan sichqonlarda +2,5 baravarga oshganligini kuzatdik.
- Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda immun tizimi xujayralariga ta'sir ko'rsatkichlari esa AHQH lar soni anemiya chaqirilgan kal-amushlarda +2,5 baravarga oshganligini kuzatdik.
- Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda asosan eritrositlar sonini (+7,8) barobar oshishiga olib keldi, leykositlar soniga esa deyarli tasir qil-magan.
- Oddiy xlorella (*Chlorella vulgaris*) o'simligidan olingan tabiiy dorivor biologik faol modda immun sistemasi va gemopoezga tasiri asosida kilingan ishlar natijasi shuni ko'rsatdiki, xar bir dori vositasi immundavolovchi xususiyatga va eritro-leykopoezning soni tiklanishi-ga xam olib kelishi tajribalar asosida is-botlandi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

- Богданов, Н. Хлорелла – нетрадиционная кормовая добавка // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2007. – № 4. – С. 12-13
- Богданов Н.И. «Хлорелла, расширение возможностей животновод-

- ства», Главный зоотехник 2004, № 5, с. 3-5.
3. Дудина Ю.А., Калашникова Е.А., Киракосян Р.Н. Создание фотобиореактора для эффективного роста хлореллы и изучение влияния спектрального состава света на ее биомассу. Тимирязевский биологический журнал. 2023;15-22.
 4. Жуманиезов,И. и др. Комплексное использовании хлореллы в сельском хозяйстве. Ташкент. Мехнат.2000.c.55// Zhumaniezov, I. and so on. complex use of chlorella in agriculture. Tashkent. From 2000.55.p
 5. Кулакова Т. С., Колесова Н. С. Сравнительный анализ микрофлоры рубца зубров и лосей // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2015. – № 8-1. С. 82-86.
 6. Коловерова, И. В. Выращивание хлореллы — витаминного коктейля для растений: методическая разработка / И. В. Коловерова. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2024. — № 38 (537). — С. 205-208.
 7. Кулакова, Т. С., Колесова, Н. С. Сравнительный анализ микрофлоры рубца зубров и лосей // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2015. – № 8-1. С. 82-86.
 8. Коловерова, И. В. Выращивание хлореллы — витаминного коктейля для растений: методическая разработка / И. В. Коловерова. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2024. — № 38 (537). — С. 205-208.
 9. Лалуева, К. Ф., Кулакова, Т. С., Третьяков, Е. А., Лукинская Е. В. Влияние ЗЦМ «Молога» на микрофлору рубца телят. // В сборнике: Научное управление качеством образования. Сборник трудов ВГМХА по результатам работы Научно-практической конференции, посвящённой 96-летию академии, 2007. С. 168-169.
 10. Музффаров, А.М. Таубаев. Т.Т. Хлорелла. Ташкент. Фан. 1974.с.131// Muzaffarov, A.M. Taubaev. T. T. Chlorella. Tashkent.The science. 1974.131.p
 11. Муминова Р, Розматов Р З. РОЛЬ ВОДОРОСЛЕЙ В ОЧИСТКЕ ВОДЫ. Научный вестник Наманганского государственного университета. 2020;2(9):c.96-100./Muminova R.N., Rozmatov R Z. THE ROLE OF ALGAE IN WATER PURIFICATION. Scientific Bulletin of Namangan State University. 2020;2(9):c.96-100.
 12. Мачнева Н.Л. «Перспективы использования хлореллы в сельском хозяйстве». Тезисы третьей Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Научное обеспечение агропромышленного комплекса», 18-20 ноября 2009- Краснодар- с. 225.
 13. Механикова, М. В., Ошуркова, Ю. Л., Фомина, Л. Л., Соболева, Е. Н. Влияние кормовой добавки хлореллы на некоторые показатели крови телят // Молочнохозяйственный вестник, 3 выпуск. – 2015. – С. 47-52.
 14. Суслова, И. Новые подходы к выращиванию высокопродуктивных коров /И. А. Суслова, Л.В. Смирнова// Главный зоотехник – 2014.- №11.– с. 8-12.
 15. Третьяков, Е. А. Применение суспензии хлореллы в питании ремонтных телок / Е. А. Третьяков, М. В. Механикова, Т. С. Кулакова. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2016. — № 6.5 (110.5). — С. 102.
 16. Третьяков, Е. А. Теоретическое и практическое обоснование разведения крупного рогатого скота черно-пестрой породы разных линий: монография. – Вологда–Молочное: ИЦ ВГМХА, 2007. – 147 с.
 17. <https://arktikfish.com/index.php/vyrashchivanie-ryby/korma/766-korm01>
 18. <https://bioabsolut.ru/hlorella-dlya-rastenij-bioabsolyut-udobrenie-biostimulyator-reanimator-poroshok.html>
 19. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48142671>

РЕЗЮМЕ
ИЗУЧЕНО ВЛИЯНИЕ
НАТУРАЛЬНОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО
БИОЛОГИЧЕСКОГО РАСТВОРА
ИЗ ВОДОРОСЛЕЙ РАСТЕНИЯ
«ХЛОРЕЛЛА ОБЫКНОВЕННАЯ
(CHLORELLA VULGARIS)»
НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОК
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

**Тешажонова Махлиё Маъруфжон
қизи**

Ферганский государственный
университет. Фергана.

mteshajonova@gmail.com

Ключевые слова: биостимулятор, иммуноглобулин, антитана, антиген, иммуностимулятор, иммунокорректор, сыворотка, тимус, хлорелла, водоросли, форменные элементы крови, моноциты, лимфоциты.

Полученные результаты показали, что натуральное лекарственное биологически активное вещество, полученное из растения хлорелла обыкновенная (*Chlorella vulgaris*), действует на иммунные клетки и кроветворные клетки. Состояние иммунодефицита проявлялось не только количеством АОК по отношению к селезенке, но и уменьшением количества клеток, сохраняющих ядро. В данном случае индекс соответствия был равен -2,3. Исходя из этих результатов, можно сказать, что в результате применения натурального лекарственного биологически активного вещества, полученного из растения хлореллы обыкновенной (*Chlorella vulgaris*), мы можем видеть, что состояние иммунодефицита проявлялось более высоким показателем (+2,5), чем его влияние на иммуномодулятор тимогена.

SUMMARY

**THE EFFECT OF A NATURAL
MEDICINAL BIOLOGICAL
SOLUTION FROM ALGAE OF THE
PLANT "CHLORELLA VULGARIS"
ON THE PARAMETERS OF CELLS OF
THE IMMUNE SYSTEM HAS BEEN
STUDIED**

Teshazhonova Mahliye Marufjon kizi

Ferghana State University.Ferghana.

mteshajonova@gmail.com

Key words: Biostimulator, immunoglobulin, antitana, antigen, immunostimulator, immunocorrector, serum, thymus, chlorella, algae, blood cells, monocytes, lymphocytes.

The results showed that a natural medicinal biologically active substance obtained from the *Chlorella vulgaris* plant affects immune cells and hematopoietic cells. The state of immunodeficiency was manifested not only by the number of ACS in relation to the spleen, but also by a decrease in the number of cells preserving the nucleus. In this case, the compliance index was -2.3. Based on these results, we can say that as a result of the use of a natural medicinal biologically active substance obtained from the *Chlorella vulgaris* plant, we can see that the state of immunodeficiency was manifested by a higher indicator (+2.5) than its effect on the thymogen immunomodulator.

УДК 616.92:616:93:578.834.1

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ И COVID-19: АНАЛИЗ ПРАКТИКИ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ

**Туйчиев Лазиз Надирович¹, Туйчиев Жалолиддин Джамаллитдинович^{1,2},
Шукров Бахтиёр Вакилович¹**

¹-Ташкентская медицинская академия, ²-Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

dr_tuychiev@mail.ru

Ключевые слова. COVID-19, рациональное антибиотикотерапия, бактериальная инфекция, клиническая эффективность.

Введение. Пандемия COVID-19 поставила перед мировым здравоохранением множество новых вызовов, включая вопросы рационального использования антибиотиков [1]. Несмотря на то, что COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2, антибиотики широко применялись для лечения или профилактики вторичных бактериальных инфекций. Однако эффективность и обоснованность такого подхода требуют тщательного анализа [2].

Цель исследования: изучение клинической эффективности антимикробной терапии при COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 672 случайным образом отобранных пациента, госпитализированных с диагнозом COVID-19 в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и

паразитарных заболеваний и Специализированную инфекционную больницу Зангиата № 1 в 2020–2022 годах. Включались взрослые пациенты с подтвержденным COVID-19 средней, тяжелой и крайне тяжелой степени, госпитализированные с результатами бактериологического исследования мокроты. Исключались пациенты с легкими формами, беременные, а также случаи с недостоверными данными. Использованы эпидемиологические, клинические, лабораторные методы, а также для анализа данных и их графического представления использовали специализированные программные средства «SPSS» (версия 29, IBM, США), SAS JMP 17.0 и GraphPad Prism 8.0.

Результаты и обсуждение. В исследуемой когорте антибиотики были назначены 79,6% пациентов (542 из 672). Среди наиболее часто используемых препаратов лидировал левофлоксацин, который был назначен

более 180 пациентам и использовался свыше 1400 дней. За ним следовали цефоперазон/сульбактам и меропенем, применявшиеся более чем у 140 и 120 пациентов соответственно и использовавшиеся более 1000 дней каждый. Азитромицин и амоксициллин/клавуланат также назначались достаточно часто, но реже других. Антибиотикотерапию чаще назначали пациентам старшего возраста (средний возраст — 57,3 года против 49,8 лет у тех, кто не получал антибиотики) и у мужчин. Однако возраст старше 65 лет не являлся самостоятельным показанием для назначения. Существенно чаще антибиотики назначались при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19: все пациенты с крайне тяжелым течением получали антибиотики, а среди тяжелых — 85,1%. Медиана числа назначаемых препаратов возрасала с увеличением тяжести заболевания — от одного антибиотика при средней тяжести до трех у крайне тяжелых пациентов (Рис.1).

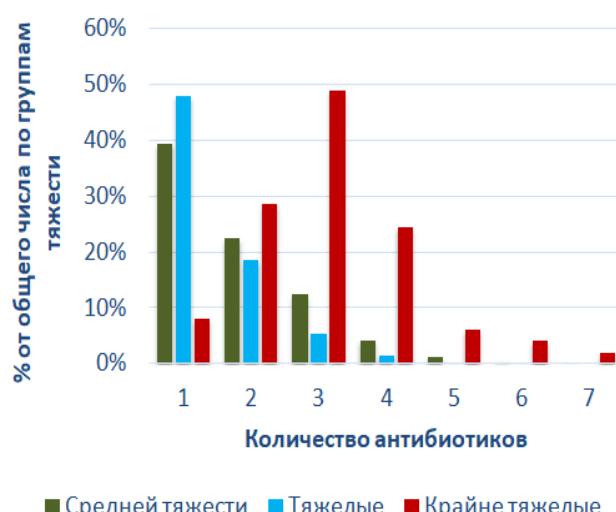


Рис. 1. Больные в группах тяжести (%) по количеству назначенных антибиотиков

Пациенты, получавшие антибиотики, имели более выраженные признаки воспаления: более высокие уровни лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ и С-реактивного белка. Однако уровень прокальцитонина, традиционно используемый для диагностики бактериальной инфекции, не отличался между группами, что может указывать на отсутствие явных бактериальных осложнений или нивелирование различий за счет широкого применения антибиотиков.

Среди пациентов, не получавших антибиотики, не было летальных исходов, тогда как все 37 случаев смерти пришлись на группу с антибиотикотерапией.

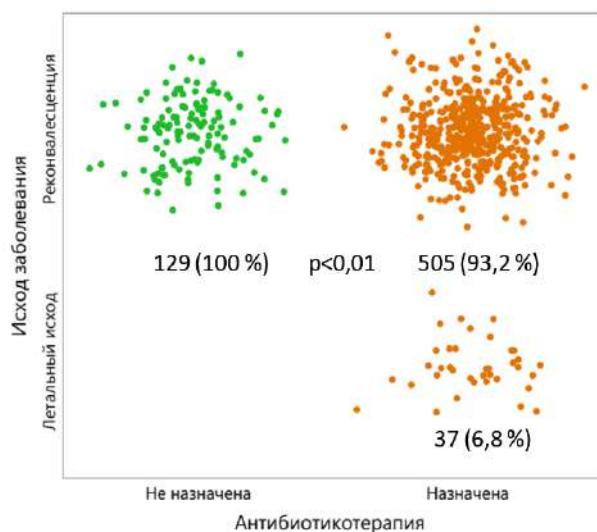


Рис 2. Соотношение пациентов по назначению антибиотиков и исхода COVID-19

Назначение антибиотикотерапии мог оказать значимого влияния на исход заболевания. Среди пациентов, не получавших антибиотиков не было случаев смертельного исхода, тогда как все 37 летальных случаев в стационаре получали антибиотики, что показывал очень значимое отличие меж-

ду группами с антибиотикотерапией и без ($p <0,01$). Это может свидетельствовать о том, что антибиотики чаще назначались более тяжелым пациентам, однако не приводили к улучшению исходов. Также у пациентов без антибиотиков осложнения встречались реже (74% без осложнений против 48% в группе с антибиотиками) несмотря на то, что почти треть из них имела тяжелое течение заболевания. Наличие осложнений COVID-19 также мог зависеть от назначения антибиотиков (Рис.3).

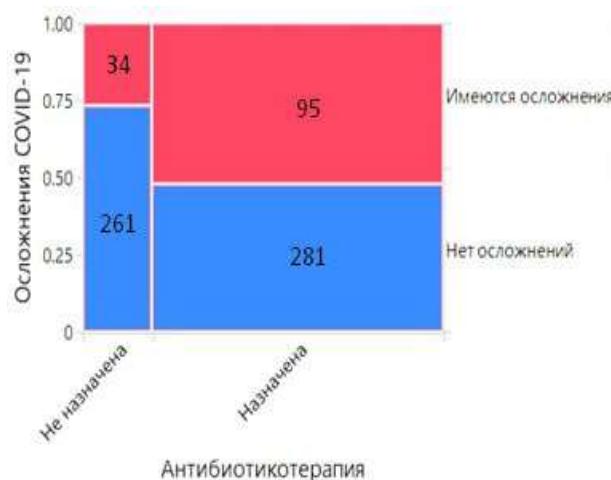


Рис 3. Соотношение пациентов по назначению антибиотиков и наличия осложнений COVID-19

В группе без назначения почти 74% (95/129) были без осложнений, тогда как в группе пациентов с антибиотиками этот показатель равнялся 48% (261/542), что значимо отличался от предыдущей группы ($p <0,01$).

Таким образом, результаты исследования подчеркивают необходимость строгого контроля и обоснованного назначения антибиотиков при COVID-19.

В последние годы особое внимание уделяется вопросам антимикробной

резистентности, которая может усугубляться избыточным и необоснованным применением антибиотиков при вирусных инфекциях, таких как COVID-19. Многочисленные исследования показали, что бактериальные коинфекции встречаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 относительно редко (по разным данным — менее 10%), однако антибиотики назначаются значительно чаще, зачастую без подтверждённых показаний [3,4]. Это не только не улучшает исходы заболевания, но и способствует росту числа устойчивых штаммов бактерий, что представляет серьёзную угрозу для системы здравоохранения в долгосрочной перспективе. В условиях пандемии особенно важно придерживаться принципов рациональной антимикробной терапии и назначать антибиотики только при наличии клинических и лабораторных признаков бактериальной инфекции. Чрезмерное и необоснованное использование этих препаратов не только не улучшает клинические исходы, но и увеличивает риск развития антибиотикорезистентности — одной из ключевых угроз современной медицины [5]. Важно использовать маркеры бактериальной инфекции, такие как прокальцитонин, для рационализации терапии и избегать назначения антибиотиков без явных показаний. Рациональный подход к антибиотикотерапии при COVID-19 — залог сохранения эффективности этих препаратов и безопасности пациентов в долгосрочной перспективе [6].

Выводы.

1. Антибиотики назначались большинству пациентов с COVID-19,

особенно при тяжелом течении, но их эффективность в отсутствии бактериальной инфекции не доказана.

2. Среди пациентов без антибиотиков не было летальных исходов, а осложнения встречались реже, несмотря на наличие тяжелых форм заболевания.

3. Основными факторами риска неблагоприятного исхода при COVID-19 являются тяжесть самой инфекции, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, а не факт отсутствия антибиотикотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim K, Choi JW, Moon J, Akilov H, Tuychiev L, Rakhimov B, Min KS. **Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan.** J Korean Med Sci. 2020 Nov;35(45):e404. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e404>

2. Granata G., et al. Antibiotics Use in COVID-19 Patients: A Systematic Review. PMC9739751, 2022.

3. Langford B.J., et al. Antimicrobial use in COVID-19 patients in the first phase of the SARS-CoV-2 pandemic: Rapid review and evidence synthesis. medRxiv, 2021.

4. Li W., Yang X., Liu C., et al. Multiple impacts of the COVID-19 pandemic and antimicrobial stewardship on antimicrobial resistance in nosocomial infections: an interrupted time series analysis. Front Public Health. 2024;12:1419344.

5. Hekmat H., et al. A Review of Antibiotic Efficacy in COVID-19 Control. PMC10581857, 2023.

6. Zhang Y., et al. Rational use of antibiotics in viral infections during pandemics // Infectious Disease Reports, 2021;13(4):567-574.

РЕЗЮМЕ

COVID-19 ВА АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ: АМАЛИЁТ ВА КЛИНИК НАТИЖАЛАР ТАҲЛИЛИ

Туйчиев Лазиз Надирович¹, Туйчиев Жалолиддин Джамаллитдинович^{1,2}, Шукуров Баҳтиёр Вакилович¹

¹Тошкент тиббиёт академияси,

²Республика ихтисослаширилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва апаразитар касалликлар илмий амалий тиббиёт маркази,

dr_tuychiev@mail.ru

Калит сўзлар. COVID-19, антибиотикотерапия, бактериал инфекция, клиник самарадорлик, оқилона қўлланилиши.

Мақолада COVID-19 билан касалланган bemorларда антибиотикларни буюриш амалиётининг таҳлили касалликнинг тури оғирлик даражаси билан касалхонага ётқизилган 672 на-

фар bemorni ретроспектив ўрганиш асосида тақдим этилган. Антибиотикотерапия 79,6% bemorларга, асосан, COVID-19 нинг оғир ва ўта оғир кечишида буюрилган.

Антибиотиклар билан даволанмаган bemорлар орасида ўлим ҳолатлари кузатилмаганилиги, касалликнинг оғир шакллари мавжудлигига қарамай, асоратлар камроқ учраганилиги қайд этилган.

COVID-19 билан касалланганда

нохуш оқибатларнинг асосий хавф омиллари антибиотик даволаш буюрилмагани эмас, балки коронавирус инфекциясининг оғирлиги, bemорнинг кекса ёши ва ҳамроҳ касалликларнинг мавжудлиги хисобланади.

RESUME

ANTIBIOTIC THERAPY AND COVID-19: ANALYSIS OF PRACTICE AND CLINICAL RESULTS

Tuychiev Laziz Nadyrovich¹, Tuychiev Jaloliddin Djamallitdinovich^{1,2}, Shukurov Bakhtiyor Vakilovich¹

¹*Tashkent Medical Academy.* ²*Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases*

dr_tuychiev@mail.ru

Key words: COVID-19, antibacterial therapy, national recommendations, WHO recommendations.

This article presents an analysis of antibiotic prescription practices in patients with COVID-19 based on a retrospective study of 672 hospitalized patients with varying degrees of disease severity. Antibiotic therapy was administered to 79.6% of patients, predominantly in severe and extremely severe cases of COVID-19. It was noted that among patients who did not receive antibiotics, there were no fatal outcomes, and complications were less frequent despite the presence of severe disease forms.

The main risk factors for adverse outcomes in COVID-19 are the severity of the infection itself, advanced age, and the presence of comorbidities, rather than the absence of antibiotic therapy.

УДК: 616-06. 616-002

THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUCOSE TOLERANCE AND ISLET MICROARCHITECTURE CHANGES AFTER GASTRIC BYPASS AND INFECTIOUS-IMMUNE REGULATION IN TYPE 2 DIABETES

**Xayitov Ilxom Baxodirovich, O'rinboyev Jamshidjon Erkin o'g'li,
O'tkirov Mirziyod Mirsaid o'g'li, Ro'ziyev Shoxruh Aralovich**

Tashkent Medical Academy

ilhommed79@mail.ru

Keywords: type 2 diabetes mellitus; gastric bypass; immunity; β -cells; pancreatic hyperplasia; immunohistochemical methods; islet architecture; first-phase insulin secretion.

Gastric bypass surgery produces a consistent antidiabetic effect in a significant proportion of patients with morbid obesity. With the recent shift from bariatric to metabolic surgery, it has become increasingly important to investigate its impact on β -cell mass and metabolic status in non-obese patients. In this study, we analyzed the effects of gastric bypass in a non-obese type 2 diabetic rat model (Goto-Kakizaki rats), focusing on glycemic control, as well as morphological and immunological changes in the pancreas. Following surgery, significant improvements in postprandial hyperglycemia and plasma C-peptide levels were observed after oral glucose administration. Additionally, enhanced first-phase insulin secretion, pancreatic hyperplasia, improved islet architecture, and increased β -cell mass were demonstrated using immunohistochemical methods. Activation of the entero-pancreatic axis, which regulates immunity and glucose homeostasis—potentially mediated by incretin hormones (GLP-1, GIP)—appears to

play a central role. Furthermore, alterations in gut microbiota and improved intestinal barrier function may have contributed to the reduction in low-grade chronic inflammation and restoration of immune homeostasis. Despite the absence of significant changes in β -cell apoptosis, proliferation, or the β/α -cell ratio, the observed increase in small islets and total endocrine cell mass suggests an epigenetic basis for the restoration of metabolic and immune balance. In conclusion, gastric bypass enhances pancreatic endocrine function even in non-obese diabetic models, increasing β -cell mass and function, and highlighting the complex interaction between metabolic and immuno-infectious mechanisms.

Introduction. There is a growing need for better treatment options for type 2 diabetes mellitus (T2DM), as the number of cases continues to rise worldwide and current therapies are often not enough. Bariatric surgery, especially in people with morbid obesity ($BMI >39$), has been shown to significantly improve

or even resolve T2DM [11, 23, 28]. Among these procedures, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is the most commonly performed and normalizes blood sugar in about 82% of diabetic obese patients and 100% of prediabetic ones [27, 39]. Long-term studies show that after surgery, many patients maintain good glucose control for years without using any diabetes medications [23]. Even more advanced procedures like biliopancreatic diversion and duodenal switch are more effective in reversing diabetes but are more complex and can cause nutritional issues [29].

While the success of bariatric surgery in resolving diabetes is well documented, the reasons behind it are still being explored. Researchers believe it may be due to: Weight loss, Reduced food intake, and Increased gut hormone secretion.

Interestingly, diabetes often improves within 10 days of surgery—long before any major weight loss happens. This suggests that weight loss alone is not the main reason. Some studies show that food restriction alone or gastric banding do not produce the same diabetes remission [1]. This leads to the idea that changes in gut anatomy, such as those described in the foregut, midgut, and hindgut hypotheses [2,3] may be more responsible.

Another area gaining attention is the immune system's role in diabetes. T2DM is linked with chronic low-grade inflammation, where immune cells like macrophages and T cells release inflammatory molecules (e.g., TNF- α , IL-6). These substances make the body more resistant to insulin and harm pancreatic β -cells.

Bariatric surgery, especially RYGB, appears to lower inflammation and improve immune balance, which could help the pancreas work better [4,5,6].

Also, after RYGB, levels of GLP-1 (a gut hormone that helps insulin release and has immune-modulating effects) increase. This may reduce the immune attack on β -cells and improve glucose control. However, immune-related complications may also occur after surgery, especially due to nutritional deficiencies or gut microbiota changes, which could increase infection risk.

Diabetes only happens in people who are both insulin-resistant and have damaged pancreatic β -cells. Studies in animals show that after surgery, β -cell structure and function improve, especially when the disease is still at an early stage. In non-obese diabetic rats (GK rats), RYGB led to better islet structure, increased β -cell mass, and improved insulin release—even without weight loss. These changes may be supported not just by metabolic shifts but also by immune system improvements that allow β -cells to regenerate or become more active.

At the same time, some studies raise concerns about possible risks. For example, rare cases of excessive β -cell growth (nesidioblastosis) have been reported after RYGB [7]. There are also some signs of increased risk of certain cancers or inflammatory complications after surgery, but there is no strong evidence yet from human studies. Long-term monitoring is still needed.

In our rodent model, RYGB resulted in increased pancreas size, more islets near exocrine ducts (suggesting islet neogenesis), and better β -cell function.

These changes happened without major changes in β -cell apoptosis or proliferation, suggesting that other factors—perhaps including immune tolerance restoration or reduced inflammation—played a role.

Some evidence suggests that RYGB may also affect α -cells (which produce glucagon), and increased numbers of both α - and β -cells were found in this study. This highlights the importance of the α/β cell balance, which is now being recognized as an immune-metabolic factor in T2DM.

In conclusion, the improvements seen after RYGB surgery are likely due to a combination of metabolic, immune, and possibly microbiome-related changes. Future research should explore how the immune system and gut environment interact with the pancreas in diabetes and how surgery might restore this balance—not only by changing anatomy, but also by resetting inflammation and immune responses.

Discussion (Revised with Immunity & Infection Perspective)

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) develops only in individuals who are insulin-resistant and have defective pancreatic β -cells. One of the biggest challenges in treating T2DM is restoring β -cell function and increasing β -cell mass to meet the body's insulin needs. Gastric bypass surgery has been shown to reverse or stop the progression of T2DM, especially in severely obese patients [8, 9, 10, 11].

In this study, we examined non-obese diabetic rats (GK rats) that underwent gastric bypass surgery. The results showed significant improvement in blood glucose levels after meals, higher

c-peptide levels, better first-phase insulin release, normalized islet structure, and increased β -cell mass. The pancreas also showed tissue hyperplasia with more non- β endocrine cells. Interestingly, these benefits occurred without major changes in β -cell apoptosis or proliferation, and there was a noticeable increase in small islets located near exocrine ducts, which could point to islet neogenesis.

We found that pancreatic hyperplasia was related to body weight increase after surgery. Similar gut-pancreas interactions have been reported before. For instance, large removal of the small intestine in rats caused pancreatic overgrowth [12]. Gut hormones such as cholecystokinin (CCK) [16, 25] and GLP-1 [13] stimulate pancreatic growth and may support β -cell regeneration [14]. GLP-1-based drugs, already used in diabetes treatment, improve glycemic control without causing weight gain or hypoglycemia. However, the long-term effects of these drugs on pancreatitis or pancreatic cancer remain unclear [15, 16].

Our findings suggest that changes in the gut after surgery might trigger pancreas hyperplasia, including islet and exocrine compartments. Some results also raise concern about a potential link between RYGB and increased risk of pancreatic or colorectal tumors, possibly mediated by pro-inflammatory cytokines like MIF, which were shown to increase 40-fold after RYGB in one study [17]. However, over 50 years of clinical experience has not shown strong evidence of cancer risk related to bariatric surgery. More long-term studies are needed to

understand this possible association, especially considering the immunological responses and inflammatory environment post-surgery.

Animal studies show consistent findings: increased β -cell area and reduced fibrosis after surgery [18, 19]. These changes happen without major food intake or weight changes, highlighting the effect of surgery itself. In humans, however, data are limited. Some patients show hypoglycemia after RYGB, possibly due to nesidioblastosis [20], although this is not always the case. A study by Meier et al. [15] found no increase in β -cell mass or replication in such patients, possibly due to limitations in analyzing the full pancreas. Thus, non-invasive imaging techniques are being explored to measure β -cell mass more accurately [9].

In our model, the β -cell to non- β cell ratio stayed constant, but both cell types increased after surgery. This suggests an increase in α -cells as well. Enhanced fasting glucagon levels and post-surgical glucagon secretion have been reported in both animal and human studies [21]. In our case, fasting blood glucose did not change significantly after surgery—possibly because of the increased α -cells and glucagon release. This indicates that the balance between α - and β -cells may be important in diabetes pathogenesis and its improvement.

Functional recovery of β -cells after surgery is well supported in animal models [8, 13, 22], but results in humans are less consistent. Some improvements in first-phase insulin secretion after intravenous glucose were reported in post-surgery patients [23], though overall β -cell function remained lower com-

pared to healthy controls [24]. In our pancreas perfusion studies, we also saw improved first-phase insulin release in GK rats, but still below that of normal Wistar rats. These outcomes resemble those seen when GLP-1 treatment was given in early life [25]. Improvement of c-peptide response during oral glucose load suggests that the gastrointestinal system plays a central role in metabolism and immunity.

The reason for increased β -cell ratio and mass is still unclear. The presence of many small islets near exocrine ducts supports the idea of islet neogenesis [26]. However, evidence from transgenic mice shows that new β -cells may come from existing β -cells [7]. Recent findings also indicate that under stress, β -cells may dedifferentiate, and treatments like insulin therapy may reverse this process [28, 29]. RYGB surgery may promote redifferentiation, helping restore β -cell mass and function.

Furthermore, bariatric surgery may influence not just metabolism but also immune status. The gut microbiota is altered after RYGB, which can affect both systemic immunity and inflammatory responses, with potential impacts on both β -cell preservation and infection risk. Some animal models show altered susceptibility to infection after surgery. Though clinical data in humans do not yet show a clear risk of increased infections, immune surveillance and gut barrier function after RYGB remain areas for future investigation.

Understanding these mechanisms—especially the interaction between metabolism, gut, immune system, and pancreatic function—may help develop

novel therapies for T2DM that mimic the beneficial effects of surgery without requiring invasive procedures.

REFERENCES

1. Teshayev O. R., Khayitov I. B. Experimental modeling of anterior abdominal wall hernia with abdomino-visceral obesity // Journal of Theoretical and Clinical Medicine. - 2016. - No. 4. - pp. 23-25.
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K & Schoelles K 2004 Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 292 1724–1737.
3. Cohen D 2013 Hyperplasia from GLP-1 drugs is 'not a surprise,' say researchers. *BMJ* 346 f2025
4. Dor Y, Brown J, Martinez OI & Melton DA 2004 Adult pancreatic β -cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 429 41–46.
5. Dutia R, Brakoniecki K, Bunker P, Paultre F, Homel P, Carpentier AC, McGinty J & Laferrière B 2014 Limited recovery of β -cell function after gastric bypass despite clinical diabetes remission. *Diabetes* 63 1214–1223.
6. Eickhoff H, Louro T, Matafome P, Seica R & Castro e Souza F 2014 Glucagon secretion after metabolic surgery in diabetic rodents. *Journal of Endocrinology* 223 255–265.
7. Haegel P, Stock C, Marescaux J, Petit B & Grenier JF 1981 Hyperplasia of the exocrine pancreas after small bowel resection in the rat. *Gut* 22 207–212.
8. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG Jr, Cory KA, Dohm GL, Swanson MS, Israel RG, Barakat HA, Considine RV & Caro JF et al. 1998 A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Annals of Surgery* 227 637–643.
9. Jorgensen NB, Jacobsen SH, Dirksen C, Bojsen-Møller KN, Naver L, Hvolris L, Clausen TR, Wulff BS, Worm D & Hansen D et al. 2012 Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes and normal glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 303 E122–E131.
10. Kant P, Sainsbury A, Reed KR, Pollard SG, Scott N, Clarke AR, Coletta PL & Hull MA 2011 Rectal epithelial cell mitosis and expression of macrophage migration inhibitory factor are increased 3 years after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) for morbid obesity: implications for long-term neoplastic risk following RYGB. *Gut* 60 893–901.
11. Khoo CM, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Pamuklar Z, Chen J, Newgard CB & Torquati A 2014 Postprandial metabolite profiles reveal differential nutrient handling after bariatric surgery compared with matched caloric restriction. *Annals of Surgery* 259 687–693.
12. Li B, Zhou X, Wu J & Zhou H 2013 From gut changes to type 2 diabetes remission after Gastric Bypass Surgeries. *Frontiers of Medicine* 7 191–200.
13. Lindqvist A, Spéglé P, Ekelund M, Garcia Vaz E, Pierzynowski S, Gomez MF, Mulder H, Hedenbro J, Groop L & Wierup N 2014 Gastric bypass improves β -cell function and increases

- β -cell mass in a porcine model. *Diabetes* 63 1665–1671.
14. Madden SG, Loeb SJ & Smith CA 2008 An integrative literature review of lifestyle interventions for the prevention of type II diabetes mellitus. *Journal of Clinical Nursing* 17 2243–2256.
 15. Meier JJ, Butler AE, Galasso R & Butler PC 2006 Hyperinsulinemic hypoglycemia after gastric bypass surgery is not accompanied by islet hyperplasia or increased β -cell turnover. *Diabetes Care* 29 1554–1559.
 16. Miyasaka K, Ohta M, Tateishi K, Jimi A & Funakoshi A 1998 Role of cholecystokinin-A (CCK-A) receptor in pancreatic regeneration after pancreatic duct occlusion: a study in rats lacking CCK-A receptor gene expression. *Pancreas* 16 114–123.
 17. Moses A 2013 Novo Nordisk replies to BMJ investigation on incretins and pancreatic damage. *BMJ* 347 f4386.
 18. Teshayev O.R., Ruziyev U.S., Tavasharov B.N., Zhumaev N.A. Metabolic surgery as a method of treating type II diabetes mellitus // Problems of Biology and Medicine. - 2020. No. 1. Vol. 116. - P. 273-276. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.1.00069>.
 19. Normandin MD, Petersen KF, Ding YS, Lin SF, Naik S, Fowles K, Skovronsky DM, Herold KC, McCarthy TJ & Calle RA et al. 2012 In vivo imaging of endogenous pancreatic β -cell mass in healthy and type 1 diabetic subjects using ¹⁸F-fluoropropyl-dihydro-tetrabenazine and PET. *Journal of Nuclear Medicine* 53 908–916.
 20. Oger-Roussel S, Behr-Roussel D, Caisey S, Kerfoot M, Charon C, Audet A, Bernabé J, Alexandre L & Giuliano F 2013 Bladder and erectile dysfunctions in the Type 2 diabetic Goto-Kakizaki rat. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 306 R108–R117.
 21. Pacheco D, de Luis DA, Romero A, González Sagrado M, Conde R, Izaola O, Aller R & Delgado A 2007 The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats. *American Journal of Surgery* 194 221–224.
 22. Patriti A, Aisa MC, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, Gullà N & Donini A 2007 How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and β -cell function in Goto-Kakizaki rats through an enhanced proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery* 142 74–85.
 23. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G & Dolezal JM et al. 1995 Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Annals of Surgery* 222 339–352.
 24. Saeidi N, Meoli L, Nestoridi E, Gupta NK, Kvas S, Kucharczyk J, Bonab AA, Fischman AJ, Yarmush ML & Stylopoulos N 2013 Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science* 341 406–410.
 25. Saillan-Barreau C, Dufresne M, Clerc P, Sanchez D, Corominola H, Moriscot C, Guy-Crotte O, Escrieut C, Vaysse N & Gomis R et al. 1999 Evidence for a functional role of the cholecystokinin-B/gastrin receptor in the

human fetal and adult pancreas. Diabetes 48 2015–2021.

26. Salinari S, Bertuzzi A, Guidone C, Previti E, Rubino F & Mingrone G 2013 Insulin sensitivity and secretion changes after gastric bypass in normotolerant and diabetic obese subjects. Annals of Surgery 257 462–468.

27. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R & Luketich J 2000 Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Annals of Surgery 232 515–529.

28. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, Eid GM, Mattar S, Ramanathan R & Barinas-Mitchel E et al. 2003 Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. Annals of Surgery 238 467–484.

29. Scopinaro N, Gianetta E, Adani GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM, Cuneo S, Vitale B, Ballari F & Colombini M et al. 1996 Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. Surgery 119 261–268.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ИЗМЕНЕНИЯМИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И МИКРОАРХИТЕКТУРЫ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ЖЕЛУДОЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ИНФЕКЦИОННО-ИММУННЫМ КОНТРОЛЕМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

**Хайитов Илхом Баходирович, Уринбоев Жамшиджон Эркин угли,
Уткиров Мирзиёд Мирсаид угли, Рузиев Шохрух Аラлович**

Ташкентская медицинская академия

ilhommed79@mail.ru

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; шунтирование желудка; иммунитет; β -клетки; гиперплазия поджелудочной железы; иммуногистохимические методы; архитектура островков; секреция инсулина первой фазы.

В настоящем исследовании была проанализирована модель крыс Goto-Kakizaki с неожирением и спонтанным сахарным диабетом 2 типа. Изучено влияние желудочного шунтирования на гликемический контроль, морфологические и иммунологические изменения в поджелудочной железе.

Также зафиксировано усиление первой фазы секреции инсулина, гиперплазия поджелудочной железы, улучшение структуры островков и увеличение массы β -клеток, выявленные

при помощи иммуногистохимических методов. Возможную ключевую роль сыграло усиление активности энтеропанкреатической оси, регулирующей иммунитет и гомеостаз глюкозы, в том числе под действием инкретинов (GLP-1, GIP). Кроме того, изменения в микробиоте кишечника и улучшение кишечного барьера могли способствовать снижению хронического субклинического воспаления и восстановлению иммунного баланса.

Таким образом, шунтирование

желудка активирует эндокринный аппарат поджелудочной железы даже в модели диабета без ожирения, увеличивая массу и функциональный

потенциал β -клеток, что подчеркивает важность взаимодействия метаболических и инфекционно-иммунных факторов.

REZUME

GASTRIK BYPASSDAN SO'NG 2-TIP DIABETDA GLYUKOZA TOLERANTLIGI VA OROLCHALAR TUZILMASIDAGI O'ZGARISHLARNING INFEKSIYAVIY-IMMUN NAZORAT BILAN BOG'LQLIGI

**Xayitov Ilxom Baxodirovich, O'rino boyev Jamshidjon Erkin o'g'li,
O'tkirov Mirziyod Mirsaid o'g'li, Ro'ziyev Shoxruh Aral o'g'li**

Toshkent tibbiyot akademiyasi

ilhommed79@mail.ru

Kalit so'zlar: 2-tip qandli diabet; oshqozonni shuntlash; immunitet; β -hujayralar; buqoqosti bezining gipoplaziyasi; immunogistokimyoviy usullar; orolchalar arxitekturasi; birinchi faza insulin sekretsiyasi.

Ushbu tadqiqotda semizliksiz 2-tip diabetli Goto-Kakizaki kalamushlari modelida oshqozonni shuntlashning glikemik nazorat va buqoqosti bezidagi morfologik va immunologik o'zgarishlarga ta'siri tahlil qilindi.

Shuningdek, birinchi fazali insulin sekretsiyasining kuchayishi, buqoqosti bezining gipoplaziyasi, orolchalar arxitekturasi va β -hujayra massasining ortishi immunogistokimyoviy usullar yordamida aniqlangan.

Immunitet va glyukoza gomeostazini nazorat qiluvchi enteropankreatik o'qning faollandashi, ichakdan ajraladigan inkretin gormonlar (GLP-1, GIP) va ularning β -hujayralarga ta'siri orqa-

li aniqlangan regenerativ va modulyator mexanizmlar bu holatda asosiy rol o'ynashi mumkin. Bundan tashqari, gastrointestinal mikrobiotaning o'zgarishi va ichak to'sig'ining yaxshilanishi orqali organizmda past darajadagi surunkali yallig'lanishning (low-grade inflammation) pasayishi va immun homeostazning tiklanishi kuzatildi.

Shunday qilib, oshqozonni shuntlash jarrohligi semizliksiz diabet modelida ham buqoqosti bezining endokrin apparatini faollashtiradi, β -hujayralar massasi va funksional salohiyatini oshiradi, bu esa metabolik va immuno-infektion omillar o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirni tasdiqlaydi.

POST-BARIATRIC FUNCTIONAL CHANGES IN GI TRACT: PHARMACOLOGICAL EFFECTS AND IMMUNE RESPONSES

**Xayitov Ilxom Baxodirovich, Ro'ziyev Shoxruh Aralovich,
O'tkirov Mirziyod Mirsaid o'g'li, O'rinooyev Jamshidjon Erkin o'g'li**

Tashkent Medical Academy

ilhommed79@mail.ru

Keywords: Obesity, Bariatric surgery, Pouch anastomosis, Gastrointestinal function, Gut peptides, Pharmacology, Immunity, Glucose metabolism.

Severe obesity remains a major global health concern and is often associated with metabolic and immunological disorders. Bariatric surgery, particularly procedures involving pouch anastomosis, has emerged as the most effective treatment, not only ensuring sustained weight loss but also improving comorbid conditions like type 2 diabetes mellitus. Beyond weight reduction, such surgeries lead to significant alterations in gastrointestinal function, including motility, nutrient absorption, hormone secretion, and gut microbiota composition. These changes influence immune responses, pharmacokinetics of drugs, bile acid signaling, and overall energy and glucose metabolism. This review explores the pharmacological and immunological effects of gastrointestinal functional changes following pouch-type bypass surgery, aiming to better understand the mechanisms underlying metabolic improvements and potential complications.

Introduction. The global rise in obesity has become a major health concern. In the United States, 36% of adults are classified as obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$),

while 15% and 6% fall into class II and III obesity ($BMI \geq 35$ and $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, respectively) [1]. Obesity is associated with several comorbidities, including type 2 diabetes, cardiovascular disease, hypertension, cancer, sleep apnea, and osteoarthritis [2]. While lifestyle changes may yield temporary weight loss, long-term success is rare due to high recidivism rates [3]. Bariatric surgery — especially **Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)** involving a pouch-type anastomosis — has proven effective in not only achieving weight loss but also inducing significant **gastrointestinal physiological changes** that impact **pharmacology, immune function**, and **metabolism**. Post-surgical adaptations include altered taste perception, eating behavior, gastric emptying, intestinal transit time, **gut hormone secretion**, **bile acid metabolism**, and **microbiota composition**. These changes influence both **drug absorption and pharmacokinetics**, as well as **gut-associated immune responses (GALT)**. Gut hormones such as GLP-1, PYY, and CCK may exert immunomodulatory effects beyond their metabolic roles. Furthermore, shifts in microbial composition

after surgery may influence mucosal immunity, altering inflammatory cytokine profiles. Thus, functional changes in the GI tract after bariatric surgery are critically involved in reshaping not only metabolism but also **pharmacoo-immune homeostasis**.

Bariatric surgery

Bariatric surgery is traditionally recommended for adults with a **BMI of at least 40 kg/m², or ≥ 35 kg/m² with associated comorbidities** [4]. However, the recent approval by the US Food and Drug Administration (FDA) of **laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB, or Lap-Band)** for individuals with **BMI ≥ 30 kg/m² and existing comorbidities** reflects a growing trend to expand its indications to patients with lower BMI thresholds [5].

This expansion is particularly relevant for individuals who are **nonresponsive to pharmacological treatment** or suffer from **immune-mediated inflammatory conditions**. Post-bariatric physiological changes not only enhance **glycemic control**, but may also influence **drug absorption, gut mucosal immunity, and systemic inflammation**, as reflected by changes in cytokine levels such as **IL-6** and **TNF-α**.

Predominantly restrictive procedures

Restrictive bariatric procedures reduce the functional volume of the stomach. In **laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)**, a silicone band is placed around the upper portion of the stomach, narrowing the passage to the lower stomach and limiting **caloric intake** [6]. **Vertical banded gastroplasty (VBG)**, now rarely performed, created

a permanent pouch by stapling part of the stomach. **Vertical sleeve gastrectomy (SG)** is a non-reversible operation that reduces stomach volume via partial resection while preserving the pylorus. Though SG is anatomically restrictive, it also removes **ghrelin-producing cells** and alters **nutrient transit**, making its effects more complex and generally superior to other restrictive methods [6]. These procedures alter not only mechanical digestion but also **gut hormone profiles**, especially GLP-1 and PYY, which play key roles in both **metabolic regulation and immune modulation**. Improvements in insulin sensitivity may enhance the **pharmacodynamic efficacy** of antidiabetic drugs. Accelerated GI transit may also **modify drug absorption kinetics** and **bioavailability**. Endoscopic approaches, such as **endoluminal sleeves** and **intragastric balloons**, have shown promising short-term results in weight loss and improving obesity-related comorbidities [7]. A novel technique – **laparoscopic fundoplication with mediogastric plication** – has demonstrated benefits in **GERD resolution** and weight reduction comparable to RYGB in patients with **BMI 32–35 kg/m²** after one year, although **long-term outcomes** remain unclear [8].

Pharmacological and Immunological Aspects of Biliopancreatic Diversion (BPD) and Related Malabsorptive Procedures

Although biliopancreatic diversion (BPD) with duodenal switch includes a restrictive component similar to sleeve gastrectomy (SG), it is primarily classified as a malabsorptive procedure. In BPD, a significant portion of the stomach

is resected while preserving the pylorus, and the duodenum is transected just distal to the pylorus. It is then anastomosed to the ileum, effectively bypassing the duodenum and jejunum—regions critical for nutrient and drug absorption [9]. The bypassed duodenum and jejunum form what is known as the biliopancreatic limb, which carries bile and pancreatic enzymes without direct contact with ingested nutrients. These secretions meet the food bolus in the common channel, located near the terminal ileum. From there, the mixture enters the colon for normal passage. In contrast, the jejunoileal bypass (JIB), which involved bypassing almost the entire small intestine, is no longer performed due to its high rate of life-threatening complications, including severe liver disease, nutrient deficiencies, and bacterial overgrowth [6]. From a pharmacological perspective, BPD substantially reduces the absorptive surface of the small intestine, which can significantly alter the bioavailability of orally administered medications, particularly lipophilic drugs, fat-soluble vitamins (A, D, E, K), and extended-release formulations. This necessitates careful dose adjustments and therapeutic drug monitoring in post-surgical patients. Moreover, the immune consequences of such surgeries are notable. Since the small intestine is a critical site for gut-associated lymphoid tissue (GALT) and oral tolerance induction, bypassing major sections may impact mucosal immunity, potentially leading to dysbiosis, low-grade systemic inflammation, or altered responses to infections and vaccines. BPD has also been associated with increased permeability of the gut lining,

which may facilitate metabolic endotoxemia and modulate cytokine profiles.

Pharmacological and Immunoendocrine Implications of Restrictive-Malabsorptive Bariatric Procedures: Focus on the Cephalic Phase and Gut Hormone Regulation

Procedures Combining Restriction and Malabsorption Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is the most commonly performed bariatric procedure in the United States. It involves the creation of a small gastric pouch that is directly connected to the mid-jejunum, effectively bypassing the majority of the stomach, the entire duodenum, and a portion of the jejunum [6]. While the surgery is anatomically categorized as both restrictive and malabsorptive, this binary classification fails to encompass the complex systemic hormonal, immunological, and metabolic responses that follow.

Cephalic Phase: Hormonal Interactions and Metabolic Signals
The digestive process begins with the cephalic phase, initiated by sensory stimuli such as sight, smell, or anticipation of food. This phase triggers vagally-mediated secretion of several gut hormones, including ghrelin, insulin, pancreatic polypeptide (PP), and gastrin [10]. Ghrelin, secreted by the stomach, promotes food intake and energy balance [11]. Interestingly, obese individuals have lower baseline ghrelin levels than lean individuals [12], but ghrelin rises with caloric restriction and weight loss [13]. Though initial hypotheses proposed that the benefits of RYGB stemmed from ghrelin suppression, follow-up studies revealed ghrelin levels can rebound one year post-surgery as a function of weight

dynamics [14]. Partial gastrectomy, as performed in sleeve gastrectomy (SG), causes an immediate decline in ghrelin due to removal of ghrelin-secreting cells [15]. However, ghrelin levels may recover over time, especially if anastomosis is made to the duodenum rather than the jejunum [16]. Similarly, biliopancreatic diversion (BPD) initially lowers ghrelin, but levels often return to baseline months later [17]. These observations suggest that ghrelin suppression is transient and not a dominant mechanism in long-term appetite control after bariatric procedures.

Pancreatic Polypeptide (PP) and Gastrin: Additional Cephalic Regulators PP, a vagally-modulated anorexigenic hormone produced by pancreatic islets, generally shows minimal changes after RYGB and SG, although a few studies noted reductions in fasting levels post-RYGB [20–23]. Gastrin, secreted by antral G-cells, facilitates gastric acid secretion and may enhance insulin secretion through receptors in pancreatic islets. However, studies on gastrin responses post-bariatric surgery remain inconclusive, with reports ranging from unchanged to transiently reduced post-prandial levels after RYGB.

Notably, a rodent study suggested that reduced gastrin levels post-RYGB may contribute to sustained weight loss. These hormone fluctuations not only influence appetite and insulin secretion but also potentially impact immune signaling pathways in the gut mucosa and pancreas—important considerations for pharmacological interventions and long-term metabolic regulation.

Conclusion. Most bariatric surgeries result in sustained weight loss and im-

provement in associated comorbidities. Each type of bariatric procedure influences the morphology, endocrine, immune, and functional physiology of the gastrointestinal tract in specific ways. Although many of the metabolic improvements following bariatric surgery can be attributed to weight loss, the rapid modulation of gut-derived hormones (e.g., GLP-1, ghrelin, gastrin, PP) and possible immune system engagement—particularly following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)—indicates that anatomical and physiological changes play an essential pharmacological and immunometabolic role in recovery. Further research is necessary to determine which surgical interventions yield the best outcomes with the fewest adverse effects. Continued investigation will help clarify the gastrointestinal tract's contribution to the pathophysiology of obesity, type 2 diabetes, and immune-metabolic diseases, and may guide future immunopharmacological strategies.

REFERENCES

1. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307:491–497.
2. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197–1209.
3. NIH Technology Assessment Conference Panel. Methods for voluntary weight loss and control. *Ann Intern Med*. 1992;116:942–949.
4. Consensus Development Conference Panel. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med*. 1991;115:956–961.

5. Foreman C. In: Letter approving LAP-BAND™ Adjustable Gastric Banding System. Services DoHaH, editor. Silver Spring, MD: Center for Devices and Radiological Health of the Food and Drug Administration; 2011.
6. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11) Suppl 1:S89–S96. doi: 10.1210/jc.2008-1641.
7. Stimac D, Majanovic SK. Endoscopic approaches to obesity. *Dig Dis.* 2012;30:187–195.
8. Khazzaka A, Sarkis R. Fundoplication combined with mediogastric pllication. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:398–403.
9. Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. *Annu Rev Med.* 2006;57:243–264.
10. Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite.* 2008;50:194–206.
11. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.* 2001;50(8):1714–1719.
12. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50:707–709.
13. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623–1630.
14. Bose M, Machineni S, Olivan B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity.* 2010;18:1085–1091.
15. Teshayev O. R., Khayitov I. B. Experimental modeling of anterior abdominal wall hernia with abdomino-visceral obesity // *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* - 2016. - No. 4. - pp. 23-25.
16. Wang HT, Lu QC, Wang Q, Wang RC, Zhang Y, Chen HL, et al. Role of the duodenum in regulation of plasma ghrelin levels and body mass index after subtotal gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2425–2429.
17. Adami GF, Cordera R, Marinari G, Lamerini G, Andraghetti G, Scopinaro N. Plasma ghrelin concentration in the short-term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2003;13:889–892.
18. Teff K. Nutritional implications of the cephalic phase reflexes: endocrine responses. *Appetite.* 2000;34:206–213.
19. Teshayev O.R., Ruziyev U.S., Tavasharov B.N., Zhumaev N.A. Metabolic surgery as a method of treating type II diabetes mellitus // *Problems of Biology and Medicine.* - 2020. No. 1. Vol. 116. - P. 273-276. DOI: <http://doi.org/10.38096/2181-5674.2020.1.00069>.
20. Ramon JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1116–1122.
21. Holdstock C, Zethelius B, Sundbom M, Karlsson FA, Eden Engstrom B. Postprandial changes in gut regulatory peptides in gastric bypass patients. *Int J Obes.* 2008;32:1640–1646.
22. Swarbrick MM, Stanhope KL, Austheim-Smith IT, Van Loan MD, Ali MR,

Wolfe BM, et al. Longitudinal changes in pancreatic and adipocyte hormones following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetologia*. 2008;51:1901–1911.

23.Schrumpf E, Linnestad P, Nygaard

K, Giercksky KE, Fausa O. Pancreatic polypeptide secretion before and after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1981;16:1009–1014.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ ШУНТИРОВАНИЯ КАРМАНА: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

**Хайитов Илхом Баходирович, Рузиев Шохрух Аралович,
Уринбоев Жамшиджон Эркин угли, Уткиров Мирзиёд Мирсаид угли**

Ташкентская медицинская академия

ilhommed79@mail.ru

Ключевые слова: ожирение, бariatрическая хирургия, карманный анастомоз, функция ЖКТ, кишечные пептиды, фармакология, иммунитет, обмен глюкозы.

Бariatрическая хирургия, особенно операции с формированием карманного анастомоза, считается одной из наиболее эффективных стратегий лечения, обеспечивая не только стойкую потерю массы тела, но и улучшение сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа.

Настоящая работа посвящена анализу фармакологических и иммунологических последствий функциональных изменений ЖКТ после шунтирования с карманным анастомозом, с целью лучшего понимания механизмов метаболических улучшений и возможных осложнений.

REZUME

GASTROINTESTINAL TIZIM FAOLIYATINING CHO'NTAKLI SHUNTLASHDAN KEYINGI O'ZGARISHLARI: FARMAKOLOGIK TA'SIRLAR VA IMMUN JAVOBLAR

**Xayitov Ilhom Baxodirovich, Ro'ziyev Shoxruh Aral o'g'li,
O'tkirov Mirziyod Mirsaid o'g'li, O'rionboyev Jamshidjon Erkin o'g'li**

Toshkent tibbiyot akademiyasi

ilhommed79@mail.ru

Kalit so'zlar: Semizlik, Bariatrik jarrohlik, Cho'ntakli anastomoz, Gastrointestinal funksiyalar, Ichak peptidlari, Farmakologiya, Immunitet, Glyukoza almashinushi

Ayniqsa cho'ntakli anastomoz bilan o'tkaziladigan bariatrik operatsiyalar semizlikni davolashda eng samarali usullardan biri hisoblanadi. Bu operatsiyalar nafaqat uzoq muddatli vazn yo'qotishni ta'minlaydi, balki 2-tur diabet kabi qo'shimcha kasalliklarni ham yengillashtiradi yoki butunlay yo'qotadi.

Ushbu maqolada cho'ntakli shuntlashdan so'ng kuzatiladigan me'da-ichak tizimi funksional o'zgarishlarining farmakologik va immunologik ta'sirlari, ularning metabolik yaxshilanishlar va mumkin bo'lgan asoratlar bilan bog'liqligi yoritiladi.

УДК: 615.036.8+612.39+613.2:616-006.448 . 575.1

PHARMACOLOGICAL AND NUTRITIONAL INTERVENTIONS IN MULTIPLE MYELOMA: ROLE OF DIETARY PATTERNS AND ADJUVANT AGENTS IN PATIENT MANAGEMENT

**Kholmatov Jasurbek Abdikhoshimovich,
Otajonov Ilhom Otaboyevich, Sakina Khan**

Tashkent medical academy

jasurbekkholmatov01@gmail.com,
sakina.warsi7@gmail.com

Keywords: Multiple Myeloma, dietary patterns, nutritional status, symptom management, hemato-oncology nutrition, nutrients, pharmacological adjuvants, curcumin, vitamin D, bortezomib.

With the second leading malignancy in hematological oncology in the world, patients with multiple myeloma have surprisingly improved their prevalence due to the advancement in research and healthcare, however, with all the treatments, due to the evolving of malignancies from monoclonal gammopathy of undetermined significance that leads to multiple myeloma. The intensive treatment therapy has led to several side effects, including anorexia, bone lesions, and anemia. Thus, more detailed research needs to be done on the dietary patterns and nutrition of patients suffering from multiple myeloma. In recent years, pharmacological adjuvants such as curcumin, vitamin D, and omega-3 fatty acids have been investigated for their synergistic effects with chemotherapeutic agents like bortezomib and lenalidomide. Integrating nutritional strategies with pharmacologic treatments

could improve treatment response and symptom management.

Introduction. Multiple myeloma, also known as Khaler's disease, is the second leading hematologic malignancy that accounts for 10% of all hematological malignancies [1]. The neoplasia of the plasma cells in the bone marrow leads to the production of monoclonal immunoglobulin (Ig) detectable in serum/urine and eventually leads to organ failure [2,4]. It is an incurable hemato-oncological disease with a small possibility of survival and a catastrophic consequence for the patient, which lowers the incidence of multiple myeloma patients [2]. The incidence of men developing multiple myeloma is higher than women. In addition to gender differences, older age and people of African origin is a consistent risk factor [3]. People with higher BMI index have also been known as predisposing factors and directly correlated

to the development of multiple myeloma and the potential risk of MGUS progressing to Multiple myeloma remains high [5,8]. There have been limited studies published to support the hypothesis that dietary patterns in multiple myeloma patients can enhance the patient's survival chances. Although the novel therapies have improved the rate of survival of MM patients, they roughly last from 2 years to 10 years with very low prevalence for older age people. It has the potential for uncontrolled growth, resulting in severe bone lesions, kidney damage, anemia, and hypercalcemia [5].

The current standard chemotherapeutic regimens for MM include bortezomib (a proteasome inhibitor), lenalidomide (an immunomodulatory agent), and dexamethasone (a corticosteroid), often used in combination. In recent years, monoclonal antibodies like daratumumab (anti-CD38) have expanded therapeutic options. Despite their efficacy, these treatments cause significant adverse effects. Emerging research has suggested that integrating nutraceutical agents like curcumin and vitamin D can enhance the pharmacodynamic response and reduce toxicity.

The implementation of dietary values has been known to be supportive in improving the symptoms-based clinical features in patients with multiple myeloma. Adulthood preventive factors for MM were higher fruit intake (more than three servings each week) and increased fish consumption and alcohol consumption, the most controversial thing observed. It can reduce the risk for MGUS, and in adulthood, it can reduce the progression of MGUS to multiple

myeloma. Meanwhile, high dairy intake, consuming meat, and drinking multiple servings of artificially sweetened beverages were risk factors for multiple myeloma. It was shown that a poor overall diet before diagnosis is associated with reduced survival rates in MM patients [3, 6]. The International Agency for Research on Cancer has stated several studies that have supported the theory of obesity or increased BMI Index have led to the modification of MGUS to multiple myeloma or other lymphoproliferative disease in the later stage of life [4]. A recent study published in 2022 stated that a plant-based diet could be indicated as a preventive measure for multiple myeloma since a vegetarian diet is associated with lower BMI [4]. The study established that people with a vegetarian diet had a mean BMI index of under 24.0 in America, Europe, and Germany meanwhile, the normal BMI index in Americans over 20 years of age exceeds 29.0 [4].

Some studies have related the inflammation with multiple myeloma and the progression of MGUS to MM. The same study has also indicated that peripheral blood markers for inflammation can serve as the prognosis factor for MM [9]. The increased BMI index has been linked to low-grade inflammation, and the increased production of IL-6 and Omega 3, in addition to the known anti-inflammatory effect, has demonstrated a specific action on mouse models of MM in vitro, in which they can reduce cell growth. The reduction in interleukin 6 (IL6) production could also be involved in specific anti-MM action [4, 6]. Furthermore, pharmacological modu-

lation of inflammatory pathways using agents such as curcumin and sulforaphane has shown promise in preclinical studies by inhibiting NF- κ B signaling, enhancing apoptosis, and suppressing tumor growth. These agents also influence the tumor microenvironment, potentially improving outcomes when used adjunctively with conventional chemotherapeutics. The dietary intervention is necessary since it modulates the inflammatory pathways, and also scientific evidence supports that there has been a link between gut microbiota and dietary intake in the pathogenesis of multiple myeloma [7]. The main reason for the incurability of MM could be related to the presence of cancer stem cells (CSCs): they confer treatment resistance and are associated with recurrence and poor prognosis [6].

The most recent study published in 2024, the study also established some natural compounds and vitamins that can play the role of treatment as a dietary intervention, and supplements have a potential role alongside the therapy treatment, improving the end goal for the patient with multiple myeloma. The compound such as curcumin that is typically found in turmeric has been known to enhance the efficacy of bortezomib and dexamethasone in preclinical studies while inhibiting the NF- κ B signaling, inducing apoptosis via caspase activation, and modulating p53. It has been known to inhibit osteoclastogenesis by inhibiting RANKL. There is very little evidence to support this theory in the management of patients with multiple myeloma [6].

Common in MM, vitamin D insuffi-

ciency is associated with worsening neuropathy from thalidomide/bortezomib and advanced disease (high CRP, ISS stage). When combined with enough vitamin D, Bortezomib upregulates VDR and Calcitriol improves post-ASCT recovery, strengthens the immune system, and increases the effectiveness of anti-CD38 therapy. Although levels do not correspond with the incidence of bone disease, routine vitamin D tests and supplements are advised. Lenalidomide/Pomalidomide replenishes vitamin D pathways in macrophages, boosting cytotoxicity [6].

Like bortezomib, sulforaphane inhibits the proteasome complex by stopping I κ B degradation. Supplementation is not urged during therapy because ascorbic acid suppresses bortezomib's cytotoxicity while reducing bortezomib-induced neurotoxicity by repairing Schwann cells [6].

Materials and methods. An extensive and comprehensive literature search was conducted to investigate the dietary patterns of multiple myeloma patients. After reviewing several databases, some were selected to be the finest of the topic reviews. Evaluation terms were "Dietary pattern in Multiple Myeloma", "Nutrition", "Multiple Myeloma", and "Dietary intake relevance". Additional search terms included "curcumin in MM", "bortezomib synergy", "vitamin D and myeloma", and "nutraceuticals in hematological malignancies". The publication analysed was dated from 2000 to assess any beneficial interventions and care for multiple myeloma patients. The selected source and their articles were all published in English, focusing on literature

and citations. The goal was to investigate the intervention of dietary and nutrition strategies for improving outcomes in patients with multiple myeloma.

Results. Due to predisposed factors in this leading hematological oncology malignancy, there has been a dire need to research the treatment strategy in multiple myeloma patients. According to the literature review conducted, the dietary intervention and nutrition strategy helps alongside the medicine in patients with multiple myeloma. The natural vitamins, alongside dietary and lifestyle modification, can reduce the predisposed factor to evolve into multiple myeloma. A lot of scientific evidence backs up the theory of the link between the gut microbiota, its metabolism with MGUS, and multiple myeloma.

The vegetarian diet, alongside the reduction of meat, dairy, and sweetened beverages, can reduce and also help for optimum outcomes in patients with multiple myeloma. Moreover, the literature reveals that adjuvant pharmacological agents such as curcumin enhance the cytotoxic effect of bortezomib by modulating caspase-dependent apoptotic pathways and inhibiting proteasome activity. Similarly, vitamin D supplementation was observed to improve the efficacy of anti-CD38 antibodies like daratumumab and reduce neuropathy in patients receiving thalidomide or bortezomib.

However, there is still the need to further investigate the nutrition strategy and involve it in the management criteria for patients with multiple myeloma undergoing therapy treatment to minimize the side effects of the medicine on the body.

Discussion. Although a number of literature reviews have been conducted, it is important to note that further scientific and clinical research is required in order to effectively use the nutrition and food approach for the treatment and management of patients with multiple myeloma. Recent studies have shown that restricting specific foods can prevent multiple myeloma from progressing and lessen patient adverse effects. The evaluation process of nutritional status in multiple myeloma patients and along with other plasma cell neoplasm is difficult as to isolate one specific food items when the individuals consume different foods on the daily basis.

In addition to nutrition, combining nutraceuticals with chemotherapeutics has the potential to optimize treatment regimens. However, careful attention must be paid to drug-nutrient interactions—for instance, high doses of ascorbic acid may impair the cytotoxicity of bortezomib, despite its neuroprotective effects. Therefore, future clinical trials should explore dose optimization, safety, and long-term outcomes of such adjuvant interventions in MM.

Conclusion. The study reviewed that there has been a significant contribution of food in multiple myeloma. While there are certain foods and obesity as a predisposing risk factor for multiple myeloma, plant-based diets, fruits, fish, curcumin, and sulforaphane have shown improvement in the management of patients with multiple myeloma. High BMI and excessive intake of meat, dairy products, and sugary factors have increased the susceptibility to multiple myeloma and the evolution of MGUS to MM. Studies have

shown that vitamin D has enhanced the efficacy of Bortezomab in the treatment of MM patients and another vital factor is curcumin which targets to modulate the inflammatory pathway responsible for MM. Due to the lack of clinical evidence for dietary management, there has been a lack of need to establish dietary and nutrition management in MM patients. MM patients. Although diet plays an important factor, there needs to be further research done to provide evidence-based factors for the management of patients with MM. Future studies should also prioritize exploring the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of dietary compounds with anti-myeloma drugs to develop integrative, evidence-based guidelines for supportive care in MM.

Reference

1. Kanellos, P. T., Baxevanis, G. K., Tentolouris, A., Gavriatopoulou, M., & Ntanasis-Stathopoulos, I. (2024). The role of nutrition and gut microbiome in the progression of multiple myeloma and its precursor disease. *Frontiers in Oncology*, 14, 1461128. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1461128>
2. Mitsiades, C. S., Mitsiades, N., Munshi, N. C., & Anderson, K. C. (2004). Focus on multiple myeloma. *Cancer Cell*, 6(5), 439–444. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.10.020>
3. Borsi, E., Serban, C. L., Potre, C., Potre, O., Putnoky, S., Samfireag, M., Tudor, R., Ionita, I., & Ionita, H. (2021). High Carbohydrate Diet Is Associated with Severe Clinical Indicators, but Not with Nutrition Knowledge Score in Patients with Multiple Myeloma. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), 5444. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105444>
4. Strombom, A. (2022). Multiple Myeloma – Prevention with a Plant-Based Diet. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*, 22(4). <https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2022.22.556091>
5. Yang, Q., Wei, Y., Zhu, Y., Guo, J., Zhang, J., He, Y., Li, X., Liu, J., & Zhou, W. (2023). The Interaction between Gut Microbiota and Host Amino Acids Metabolism in Multiple Myeloma. *Cancers*, 15(7), 1942. <https://doi.org/10.3390/cancers15071942>
6. Andreazzoli, F., Levy Yurkovski, I., Ben-Arye, E., & Bonucci, M. (2024). Conceptualizing an Integrative Multiple Myeloma Care: The Role of Nutrition, Supplements, and Complementary Modalities. *Nutrients*, 16(2), 237. <https://doi.org/10.3390/nu16020237>
7. Lee DH, Fung TT, Tabung FK, Colditz GA, Ghobrial IM, Rosner BA, Giovannucci EL, Birmann BM. Dietary Pattern and Risk of Multiple Myeloma in Two Large Prospective US Cohort Studies. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Jun;3(2):pkz025. doi: 10.1093/jncics/pkz025. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31149654; PMCID: PMC6532330.
8. Li, L., Wu, M., Yu, Z., & Niu, T. (2023). Nutritional Status Indices and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Risk in the Elderly Population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients*, 15(19), 4210. <https://doi.org/10.3390/nu15194210>
9. Zhang, L., Chen, S., Wang, W., Wang, Y., & Liang, Y. (2023). Inflammatory and Nutritional Scoring System for Predicting Prognosis in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Journal of Inflammation Research*, Volume 16, 7–17. <https://doi.org/10.2147/JIR.S390279>

REZUME

**MYELOM KASALLIGIDA
FARMAKOLOGIK VA
NUTRIYATSION YONDASHUVLAR:
BEMORLARNI KOMPLEKS
BOSHQARISHDA OVQATLANISH
TARTIBI VA AD'YUVANT
VOSITALARNING O'RNI**

Xolmatov Jasurbek Abdixoshim o'g'li,
Otajonov Ilhom Otaboyevich,
Sakina Khan

Toshkent tibbiyot akademiyasi

jasurbekkholmatov01@gmail.com,
sakina.warsi7@gmail.com

Kalit so'zlar: Myelom kasalligi, ovqatlanish tartiblari, oziqlanish holati, simptomlarni boshqarish, gemato-onkologik oziqlanish, ozuqa moddalar, farmakologik ad'yuvant, kurkumin, vitamin D, bortezomib.

Myelom kasalligi (MK) ko'pincha noma'lum sababli monoklonal gammopathiyadan so'ng rivojlanadi. Qo'llanilayotgan intensiv davolash usullari qator nojo'ya ta'sirlarni, jumladan, ishtahaning yo'qolishi (anoreksiya), suyak zararlanishlari va kamqonlik (anemiya)ni keltirib chiqaradi. Shu sababli, myelom kasalligi bilan og'rigan bemorlarning ovqatlanish tartibi va oziqlanish holatini chuqurroq o'rganishga ehtiyoj mavjud. So'nggi yillarda kurkumin, D vitaminini va omega-3 yog' kislotalari kabi farmakologik ad'yuvantlar kimyoterapevtik vositalar, xususan bortezomib va lenalidomid bilan sinergik (o'zaro kuchaytiruvchi) ta'sir ko'rsatishi bo'yicha o'rganilmoqda.

РЕЗЮМЕ

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И
НУТРИЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ
ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМЕ: РОЛЬ ПИТАНИЯ
И АДЬЮВАНТНЫХ СРЕДСТВ
В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ**

**Холматов Джасурбек
Абдихошимович, Отажонов
Ильхом Отабоевич, Сакина Хан**
Ташкентская медицинская академия
jasurbekkholmatov01@gmail.com,
sakina.warsi7@gmail.com

Ключевые слова: Множественная миелома, питательные режимы, питательное состояние, управление симптомами, гемо-онкологическое питание, питательные вещества, фармакологические адьюванты, куркумин, витамин D, бортезомиб.

Миеломная болезнь часто развивается из моноклональной гаммопатии неустановленного значения. Применение интенсивной терапии сопровождается рядом побочных эффектов, включая анорексию, поражения костей и анемию. В связи с этим существует необходимость более глубокого изучения режима питания и нутриционного статуса пациентов с миеломной болезнью. В последние годы фармакологические адьюванты, такие как куркумин, витамин D и омега-3 жирные кислоты, исследуются на предмет их синергетического эффекта с химиотерапевтическими препаратами, в частности с бортезомибом и леналидомидом.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ВВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ, СИНДРОМ ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА

Шамсиева Элеонора Ринатовна, Агзамходжаева Насиба Саидовна

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

eleonorashamsiyeva@outlook.com

Ключевые слова: первичная цилиарная недостаточность, триада симптомов, муколитики, пульмикорт, дети.

Синдром Картагенера (варианты: синдром Зиверта-Картагенера, Kartagener syndrome) — редкое наследственное заболевание человека, относящееся к группе цилиопатий. Данный синдром известен так же как Ciliary dyskinesia, primary (CILD). Впервые этот синдром был описан в 1904 году киевским врачом А. К. Зивертом, а позже более подробное описание данной патологии и ее семейных форм было сделано шведским врачом М. Картагенером в 1933-м. При Синдроме Картагенера, наблюдается врожденный комбинированный порок развития с триадой симптомов (обратное расположение внутренних органов; хронический бронхолегочный процесс (хронические бронхиты, пневмонии с развитием бронхоэктазов); риносинусопатии (риносинуситы, полипоз носа, рецидивирующий средний отит).

Введение: Синдром Картагенера является частой формой первичной цилиарной дискинезии (ПЦД), в основе которой лежат структурные дефекты ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного

тракта с развитием их неподвижности, что подтверждается при проведении сахаринового теста, фазово-контрастной, световой и электронной микроскопией, радионуклидного метода [1].

Результатом ПЦД является формирование хронического воспалительного процесса дыхательных путей. Также важным проявлением ПЦД является нарушение двигательной активности сперматозоидов (у мужчин) или ворсин воронки яйцевода (у женщин), что приводит к бесплодию. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, с частотой встречаемости - 1: 50000 в популяции в целом [2,3].

Частота регистрации синдрома Картагенера варьирует от 1 случая на 2265 до 1 случая на 50000 населения, или 1 случай у новорожденного из 16000. Кроме того, частота случаев возрастает среди кровнородственных браков [4-6]. Клинические проявления синдрома Картагенера варьируют от полного отсутствия до ярко выраженных симптомов. В случае бессимптомного течения установление диагноза синдрома Картагенера происходит

чаще всего случайно при обнаружении обратного расположения внутренних органов во время обследования по поводу какого-то другого заболевания [5]. Длительность верификации заболевания может составить несколько месяцев и даже лет от рождения в виду трудностей современной диагностики ПЦД, требующей комбинированного применения дополнительных методов, порой высокотехнологичных и дорогостоящих. Клиническая картина ПЦД вариабельна [6,7]. Вследствие генетического дефекта ресничек мерцательного эпителия в деформированных бронхах становится невозможным нормальное отхождение секрета. Застой секрета неминуемо приводит к инфицированию и развитию воспалительной реакции, а также бронхоэктазии – локальному расширению просвета бронхов по типу мешков, веретен или цилиндров. Клинически бронхоэктазия при синдроме Картагенера проявляется кашлем с отхождением зеленоватой гнойной мокроты, повышением температуры тела до 38 градусов и выше, слабостью, головной болью, иногда может присоединиться тошнота и рвота [7]. Мощная терапия антибиотиками позволяет достичь внешнего выздоровления, однако такие препараты не смогут ликвидировать главную причину воспаления – локальные расширения бронхов. Поэтому описанная клиническая картина неоднократно повторяется, чередуясь со «светлыми» бессимптомными промежутками. Она приобретает длительный и затяжной характер течения. Хроническое рецидивирующую-

щее течение этого состояния принято называть бронхэкстазической болезнью [8].

Цель: изучение клинического течения и лечебной тактики введения детей с первичной цилиарной дискинезией - синдрома Зиверта-Картагенера.

Материалы и методы исследования. В нашем случае было клиническое наблюдение семейного случая синдрома Картагенера. На базе Ташкентской медицинской академии 1 - клиники, в отделении интенсивной реанимации, в 2025 году лечились родные брат и сестра с данной патологией.

Результаты и обсуждения. Мальчик Умаров Ш., возраст 1 месяц, при поступлении отмечался влажный кашель, одышка. Из анамнеза известно, что ребенок от 8 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 12 недель, анемии, колыпита, отеков, фиброматоза матки. От 3 срочных родов. Масса при рождении – 2580 г, длина тела – 49 см. Состояние при рождении было тяжелое за счет дыхательной недостаточности, ввиду чего в первые сутки жизни мальчик был переведен в реанимационное отделение первой клиники при ТМА, где проводилась искусственная вентиляция легких в течение 80 часов. При обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки была выявлена пневмония. При наблюдении в динамике на рентгенограмме обнаружен ателектаз верхней доли левого легкого. На ЭХО - КС выявлен ДМЖП (дефект межжелудочковой перегородки) в мышечной части 5 мм, ООО (откры-

тое овальное окно) - 3 мм. В возрасте 1 месяца мальчик был переведен в ТМА с диагнозом: Брожденная пневмония, тяжелая, осложненная ателектазом верхней доли левого легкого, затяжное течение. Брожденный порок сердца: ДМЖП в мышечной части, фаза первичной адаптации. НК0 степени.

На момент поступления при объективном осмотре было выявлено состояние средней степени тяжести за счет дыхательной недостаточности. Было затруднено носовое дыхание за счет слизистого отделяемого. Отмечалась одышка смешанного характера с частотой дыхательных движений (ЧДД) - 54 в минуту. Перкуторно над легкими отмечался коробочный оттенок легочного звука. При аусcultации над легкими высушивалось ослабленное дыхание, разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы с обеих сторон. Сердце перкуторно определялось справа. Печень перкуторно определялась слева, нормальных размеров. При проведении обследования на рентгенограмме органов грудной клетки слева выявлена воспалительная инфильтрация легочной ткани, зеркальный поворот внутренних органов, декстрокардия, печень располагалась слева, а газовый пузырь желудка справа.

На ЭХО - КС выявлено левосформированное праворасположенное сердце. ДМЖП в мышечный части 5 мм, ОOO - 3 мм, с лево - правым сбросом крови. Полная транспозиция внутренних органов выявлена на УЗИ. Не смотря на проводимую комплексную терапию, включая и ингаляционные глюкокортикоиды (пули-ми-

корт) в течение 1,5 месяцев после исчезновения инфильтрации легочной ткани, у больного сохранялся бронхобструктивный синдром (БОС). Проводился дифференциальный диагноз между инфекционными причинами БОС, гастроэзофагеальным рефлюксом, муковисцидозом. Исключен муковисцидоз (хлориды пота -система «Макродакт» - 47ммоль/л (№до 80), кал на трипсин - положительный в разведении 1: 160). Заключение генетика: Синдром Картагенера.

Девочка У.Б., возраст 11 лет, при поступлении предъявляла жалобы на влажный кашель с отделением желтой мокроты, одышку, заложенность носа, быструю утомляемость. Из анамнеза известно, что девочка рождена от 2 беременности, 2 срочных родов. Со слов матери, до 7 лет девочка часто болела ОРВИ, бронхитами, практически постоянно сохранялась заложенность носа. С восьмого года жизни беспокоят повторные бронхиты с обструктивным компонентом. В 2017 году на ЭКГ впервые выявлена декстрокардия, а 2021 году на рентгенограмме органов грудной клетки обратное расположение внутренних органов. С 10 лет девочка находится на учете у лор - врача с диагнозом: Хронический риносинусит. При объективном осмотре состояние ребенка оценивалось средней степени тяжести. Носовое дыхание было затруднено за счет заложенности носа. Отмечалась одышка смешанного характера с ЧДД -22 в минуту. При перкуссии отмечался коробочный оттенок легочного звука над легкими. Аускультативно высушивалось ослабленное дыхание, су-

хие свистящие хрипы с обеих сторон. Сердце перкуторно определялось справа. Печень перкуторно определялась слева, обычных размеров. При обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки были выявлены признаки бронхита, декстрокардия. Газовый пузырь желудка располагался справа, а печень слева.

На рентгенограмме придаточных пазух носа были выявлены признаки двустороннего гайморита. На ЭХО - КС было определено левосформированное праворасположенное сердце. Установлена полная транспозиция внутренних органов на УЗИ. При спирометрии описаны признаки минимальной обструкции (удлинено время выдоха). Девочка была проконсультирована лор - врачом с заключением: Хронический риносинусит, обострение. На основе всех вышеперечисленных результатов обследования был выставлен заключительный диагноз: Синдром Картагенера: *Situs viscerum inversus*. Первичная цилиарная недостаточность. Вторичный хронический обструктивный бронхит, обострение. Хронический риносинусит, ремиссия.

Обоим детям проводилось комплексное, симптоматическое лечение: антибактериальное, муколитическое, бронхолитическое, в том числе и ингаляционные кортикостероиды (пульмикорт, беклазон). После выписки из стационара было рекомендовано продолжить применение кортикоэстериолов ингаляционно в течение длительного времени. Также проводилось физиотерапевтическое лечение, массаж и кинезитерапия.

Выводы. Таким образом, наше на-

блюдение показало всю сложность диагностики и лечения синдрома Картагенера, обусловленную редкостью данного заболевания, а также рядом ошибок при проведении инструментального обследования. Так, например, наклейку на рентгенограмме помещают таким образом, чтобы сердце располагалось слева, что и наблюдалось в данном случае при обследовании пациента. Необходимо также отметить тяжесть терапии данного заболевания.

Лечение синдрома Картагенера - заболевание генетической природы полностью излечить невозможно. Терапевтические мероприятия должны выполняться для улучшения качества жизни пациента, сохранения трудоспособности и минимизации последствий.

Осуществляется длительное консервативное ведение пациента. Антибактериальные препараты, при обострении бронхолёгочной патологии и гнойно-воспалительных процессов назальных придаточных пазух необходимы антибиотики. Препарат выбираются с учётом чувствительности микроорганизмов и применяют в зависимости от состояния пациента внутрь или парентерально.

Кортикоэстериоиды и бронхолитики, необходимо назначать по показаниям для назначения ингаляционных кортикоэстериолов. При тяжёлой обструкции дыхательных путей применять препараты системного действия. Топические назальные кортикоэстериолевые гормоны рекомендуются при сочетании полипозного синусита с аллергическим ринитом.

Муколитики, рекомендуется назначать профилактическими курсами и при лечении обострений. Предпочтение отдаётся препаратаам карбоцистеина, ацетилцистеина, амброксола. Рекомендуется пероральный приём. Исследования использования муколитиков при лечении цилиарных дискинезий в педиатрии доказали неэффективность их ингаляционного введения.

В лечении триады Зиверта-Картагенера необходимо применять кинезитерапия, массаж грудной клетки, при необходимости выполнять бронхоальвеолярный лаваж. Иногда для улучшения носового дыхания, аэрации и дренажа назального синуса необходима хирургическая коррекция. В современной оториноларингологии такие операции выполняются преимущественно малоинвазивным эндоскопическим методом. Редко, при выраженных нагноительных процессах осуществляется резекция участка лёгочной ткани. При тяжёлой лёгочно-сердечной недостаточности возможна одномоментная трансплантация комплекса сердце-лёгкие.

Так как первичная цилиарная дискинезия - это наследственный синдром и является полиорганной патологией, то в лечебном процессе также должны принимать участие оториноларингологи, при необходимости – и другие специалисты. Для первичного подбора базисной терапии лёгочных проявлений показана госпитализация в отделение пульмонологии.

В нашем случае у обоих детей отмечался стойкий БОС, несмотря на длительное применение глюкокорти-

костероидов, на фоне которого отмечались повторные эпизоды бронхообструкции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Н.С. Демикова - М., 2017. - 448с.
2. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. - М., 2019.
3. Применение клинической генетики 2017; 10: 67-74.
4. Шапиро А. Дж., Заривала МА, Феркол Т., Дэвис С.Д., Сагел С.Д., Делл С.Д., Розенфельд М., Оливье К.Н. и др. Консорциум по генетическим нарушениям мукоцилиарного клиренса. Диагностика, мониторинг и лечение первичной цилиарной дискинезии: рекомендации консенсуса фонда PCD на основе обзора современного состояния дел. Pediatr Pulmonol 2016; 51(2): 115-132.
5. Валлмайер Дж., Аль-Мутаири Д.А., Чен С.Т., Логес Н.Т., Пеннекамп П., Менчен Т., Ма Л., Шамсельдин Х.Э. и др. Мутации в CCNO приводят к врожденному нарушению мукоцилиарного клиренса со снижением образования множественных подвижных ресничек. Nat Жене, 2014 г.; 46(6): 646-651.
6. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Соколова Л.В., Захаров П.П., Зорина И.Е., Костюченко М.В., Шатоха П.А. Редкая мутация гена CCNO у пациента с первичной цилиарной дискинезией // Рос. Вестн. Перинатол. и педиатр. -2018. -№63(6). -С. 83-87
7. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M., Lee H.-S., Dell SD, Sagel SD, Milla

- C., Zariwala MA и др. Клинические особенности первичной цилиарной дискинезии у детей по генотипу и ультраструктурному фенотипу. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 316-324.
8. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей // Росс. Вест. Перинатол. Педиатр. -2023. - №68(1). -С. 39-46

REZUME

BOLALARDA BIRLAMCHI DISKINEZIYA BILAN KECHYVCHI SIVERT-KARTAGENER SINDROMINI DAVOLASH TAKTIKASI

Shamsiyeva Eleonora Rinatovna, Agzamxo'jaeva Nasiba Siadmagrufovna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

eleonorashamsiyeva@outlook.com

Kalit suslar: birlamch ciliar etishmovchilik, simptomlar ychligi , mukolitiklar, pulmikort, bolalar.

Kartagener sindromida simptomlar triadasi (ichki organlarning teskari joylashishi; surunkali bronxopulmoner jarayon (surunkali bronxit, bronxoektaz rivojlanishi bilan pnevmoniya) bilan tug'ma kombinatsiyalangan rivojlanish nuqson (surunkali bronxit, bronxoektaz rivojlanishi bilan pnevmoniya); rinosinusopatiya (rinosinusit, burun polipozi, takroriy otit.

SUMMARE

CLINICAL COURSE CILIARY DYSKINESIA IN CHILDREN, KARTAGENER SYNDROME

Shamsieva Eleonora Rinatovna, Agzamkhodjaeva Nasiba Siadovna

Tashkent State Medical University

eleonorashamsiyeva@outlook.com

Keywords: Kartagener syndrome, inverse arrangement of internal organs, primary ciliary insufficiency.

In Kartagener Syndrome, there is a congenital combined developmental defect with a triad of symptoms (reverse arrangement of internal organs; chronic bronchopulmonary process (chronic bronchitis, pneumonia with the development of bronchiectasis rhinosinusopathy (rhinosinusitis, nasal polyposis, and recurrent otitis media).

УДК: 616.24-002-053.1-091

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ

Шералиев Илёсжон Иброҳим ўғли, Раимқулов Ривож Собир ўғли

Ташкентский государственный медицинский университет

SHERALIYEV726ILYOS@gmail.com

Ключевые слова: неонатология, пневмония, морфология лёгких, новорождённые, гистология, недоношенность.

Пневмония у новорождённых остаётся одной из ведущих причин перинатальной смертности, особенно в группах риска — среди недоношенных и глубоко недоношенных детей. Настоящее исследование направлено на углублённое морфологическое изучение лёгочной ткани при пневмонии различной этиологии у новорождённых. Особое внимание удалено различиям в гистоструктуре лёгких у доношенных и недоношенных детей, а также выраженности воспалительных и деструктивных изменений в зависимости от внутриутробного инфицирования. Полученные результаты позволяют расширить представление о патогенезе неонатальной пневмонии и возможностях её раннего выявления и профилактики.

Введение. Пневмония у новорождённых остаётся одной из ведущих причин перинатальной и неонатальной смертности, особенно в условиях развивающихся стран. Ранняя диагностика и своевременное лечение неонатальной пневмонии представляют значительные трудности в связи с неспецифичностью клинических прояв-

лений, незрелостью иммунной системы и разнообразием этиологических факторов. Несмотря на достижения современной неонатологии и широкое применение антимикробной терапии, показатели летальности при врождённой и ранненатальной пневмонии остаются высокими [1,10]. Это требует более глубокого понимания морфологических изменений в лёгочной ткани у новорождённых с целью совершенствования диагностических критериев и терапии.

Морфологическое исследование лёгочной ткани позволяет объективно оценить степень воспалительных, деструктивных и сосудистых изменений, что имеет большое значение для верификации диагноза и выяснения патогенетических механизмов заболевания.

Настоящее исследование направлено на выявление морфологических особенностей пневмонии у новорождённых детей на основании аутопсийного материала, собранного в Республиканском центре патологической анатомии за 2021–2024 годы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Республиканского центра патологической анатомии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. В исследование включены материалы 58 аутопсий новорождённых, проведённых в период с 2021 по 2024 годы, с клинико-анатомическим диагнозом «врождённая или неонатальная пневмония».

Отбор случаев проводился с учётом наличия полной клинико-анамнестической информации и сохранности лёгочной ткани для морфологического анализа. Возраст умерших детей составлял от 1 до 28 суток жизни. Контрольную группу составили образцы лёгочной ткани новорождённых, умерших по неинфекционным причинам и не имевших признаков воспалительных изменений дыхательной системы.

Гистологические препараты изготавливались по стандартной методике: окраска гематоксилином-эозином, по ван Гизону и ШИК-реакция. Для уточ-

нения характера воспалительного инфильтрата и сосудистых изменений применялись иммуногистохимические методы с использованием антител к маркёрам CD68 (макрофаги), CD3 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), а также реакция на фибрин и сурфактант.

Микропрепараты изучались с использованием световой микроскопии при увеличении $\times 100$ - $\times 400$. Морфометрическая оценка проводилась с использованием программы MorphoExpert v3.5. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе SPSS v25.0; уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты. При морфологическом исследовании лёгочной ткани 58 новорождённых с клинико-анатомически верифицированной пневмонией были выявлены выраженные воспалительные, сосудистые и альвеолярные изменения различной степени выраженности.

Таблица №1.

Морфологические изменения лёгочной ткани

Морфологические признаки	Кол-во наблюдений	Доля (%)
Альвеолярная гиповентиляция	45	77,6%
Интерстициальный отёк	39	67,2%
Очаги экссудации в альвеолах и бронхиолах	35	60,3%
Атектазы лёгочной ткани	32	55,2%
Наличие микробной флоры в альвеолах	35	60,3%
Геморрагии в паренхиме лёгких	20	34,5%
Признаки незрелости альвеол (в осн. у недонош.)	21	36,2%

Микроскопически наиболее типичными находками признаки выраженного интерстициального и альвеолярного отёка, гиповентиляции и очагов воспалительной инфильтрации. В альвеолах определялись скопления экссудата, состоящего из нейтрофильных гранулоцитов, клеточного детрита и фибрин [2,15]. У 60% наблюдений выявлялись колонии микробной флоры, окрашивавшиеся по Граму, преиму-

щественно грамположительная кокковая флора.

У недоношенных детей на первый план выступали признаки незрелости лёгочной ткани: узкие, малорасправленные альвеолы, недостаточное количество сурфактанта, слабая васкуляризация и очаговые ателектазы. В некоторых случаях наблюдалась гиалиновые мембранны — характерный признак респираторного дистресс-синдрома [3,7,12].

Таблица №2.

Клинико-демографическая характеристика новорождённых с врождённой и постнатальной пневмонией (n = 58)

Параметр		Абсолютное число (n)	Относительное число (%)
Срок гестации	Доношенные (≥ 37 нед)	33	56,9
	Недоношенные (< 37 нед)	25	43,1
Пол	Мальчики	31	53,4
	Девочки	27	46,6
Масса тела при рождении	<1500 г	9	15,5
	1500–2499 г	19	32,8
	≥ 2500 г	30	51,7
Состояние по шкале Апгар (на 1-й мин)	0–3 балла	8	13,8
	4–6 баллов	23	39,7
	≥ 7 баллов	27	46,5
Форма пневмонии	Внутриутробная	41	70,6
	Постнатальная	17	29,4
Паритет матери	Первые роды	24	41,4
	Повторные роды	34	58,6
Вид родоразрешения	Естественные роды	38	65,5
	Кесарево сечение	20	34,5
Антепатальная патология у матери	Хроническая плацентарная недостаточность	18	31,0
	Внутриутробная инфекция	23	39,6
	Гестоз II половины беременности	13	22,4

Обсуждение. Морфологическое исследование лёгких у 58 новорождённых с верифицированной пневмонией, проведённое на базе Республиканского центра патологической анатомии в 2021–2024 годах, выявило широкий спектр воспалительных, сосудистых и альвеолярных изменений, варьирующих в зависимости от срока гестации и характера инфицирования.

У доношенных новорождённых воспалительный процесс чаще ограничивался бронхиолами и интерстициальным пространством, с преимущественно очаговым поражением [4,13]. В противоположность этому, у недоношенных детей наблюдалось быстрое распространение воспаления на всю альвеолярную сеть, с формированием диффузной альвеолярной инфильтрации, что, вероятно, связано с незрелостью лёгочной ткани и сурфактантной системы.

У 77,6% наблюдений отмечались выраженные воспалительные изменения с преобладанием нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации. У 52% выявлялась десквамация альвеолоцитов I и II типа, а в 31% случаев — формирование гиалиновых мембран, свидетельствующее о тяжёлой степени респираторных нарушений. Также почти у 80% пациентов были выявлены микроциркуляторные нарушения — полнокровие, стазы, отёк и микротромбозы, отражающие выраженную сосудистую реакцию.

Иммуногистохимическое исследование показало активную экспрессию CD68+ макрофагов в альвеолярных пространствах, а также CD3+ Т-лим-

фоцитов в периваскулярной зоне, что подтверждает активацию клеточного врождённого иммунного звена. CD20+ клетки выявлялись в небольшом количестве, что указывает на вторичность гуморального иммунного ответа в неонатальном периоде.

Полученные данные свидетельствуют о том, что морфологическая картина неонатальной пневмонии имеет ярко выраженную зависимость от гестационного возраста и степени зрелости лёгочной ткани. У недоношенных воспаление развивается быстрее и протекает тяжелее, что требует более тщательного мониторинга и раннего вмешательства.

Полученные результаты подтверждают данные других авторов (Gleich M. et al., 2020; Xie W. et al., 2021) о высокой частоте альвеолярного повреждения и дисфункции сурфактантной системы при неонатальной пневмонии. Существенное участие макрофагального звена и микрососудистых расстройств свидетельствует о комплексном патогенезе заболевания. Внутриутробная пневмония характеризуется диффузным распространением воспалительного процесса, при этом воспаление зачастую развивается на фоне гипоплазии лёгочной ткани и нарушенного газообмена. Наличие гиалиновых мембран и множественных ателектазов указывает на сочетание инфекционного поражения с функциональной незрелостью лёгких. Такие случаи особенно тяжело поддаются лечению и сопровождаются высокой летальностью [5,11].

Морфологические данные коррелируют с клиническими формами

дыхательной недостаточности и позволяют выделить несколько морфологических фенотипов пневмонии, что имеет важное значение для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Заключение. Пневмония у новорождённых является гетерогенным заболеванием с выраженной зависимостью морфологической картины от срока гестации, характера инфекции и зрелости лёгочной ткани [6,13]. Морфологическое исследование лёгких демонстрирует наличие как типичных воспалительных изменений, так и признаков незрелости и дистресс-синдрома [8,9,14]. Углублённый гистоструктурный анализ позволяет не только верифицировать диагноз, но и расширяет понимание патогенеза заболевания, открывая возможности для совершенствования неонатальной помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Turdieva D. Clinical aspects of pneumonia in newborns //Science and innovation. – 2024. – Т. 3. – №. D3. – С. 212-217.
2. Tumanova U. et al. Postmortem magnetic resonance imaging in the diagnosis of congenital pneumonia //Bulletin of Russian State Medical University. – 2016. – №. 4. – С. 44-50.
3. Tezikov Y. V. et al. Analysis of congenital pneumonia incidence in newborns from high-risk mothers //Perm Medical Journal. – 2022. – Т. 39. – №. 6. – С. 28-37.
4. Perepelitsa S. A., Smerdova E. F. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study) //General Reanmatology. – 2018. – Т. 14. – №. 4. – С. 4-14.
5. Мардиева Г. М., Ашурев Ж. Н. У. Possibilities of radiography in the diagnosis of pneumonia in newborns //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 31-36.
6. Komiljon K. et al. Patomorphology of Early Neonatal Pneumonia in Children with Immuno Deficiency Conditions // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Т. 25. – №. 4. – С. 8825-8828.
7. Guan X. et al. Clinical characteristics of hospitalized term and preterm infants with community-acquired viral pneumonia //BMC pediatrics. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 452.
8. Kadirov K. et al. Patomorphology of viral-bacterial pneumonia //Asian Journal of Multidimensional Research (AJMR). – 2021. – Т. 10. – №. 3. – С. 479-484.
9. Oblakluovich K. S. et al. Pathomorphological features of thymus in intrauterine-infected newborns with body hypotrophy //ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal. – 2022. – Т. 12. – №. 4. – С. 22-31.
10. Cernada M. et al. Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study //Pediatric critical care medicine. – 2013. – Т. 14. – №. 1. – С. 55-61.
11. Sahin D. et al. Congenital pulmonary fibrosarcoma in a newborn with hypoglycemia and respiratory distress: case report //The Turkish Journal of Pediatrics. – 2010. – Т. 52. – №. 3. – С. 325-329.
12. Перепелица С. А. Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование) //Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16. – №. 1. – С. 35-44.
13. Ганиев А. Г. Анализ течения внебольничных пневмоний у детей г. Андижане //Новости образования: Исследование в XXI веке. – С. 109.
14. Овсянников Д. Ю., Бойцова Е. В. Пневмонии у новорожденных детей //

Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – №. 3. – С. 214-223.

15. Завьялов О. В. и др. Дыхательная недостаточность у глубоконедоношенных новорожденных детей: ана-

томо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде //Врач. – 2021. – Т. 32. – №. 4. – С. 22-30.

SUMMARY

INFECTIOUS-INFLAMMATORY AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN PNEUMONIA IN NEWBORNS

**Sheraliev Ilyosjon Ibroxim o'g'li,
Raimqulov Rivoj Sobir o'g'li**

Tashkent state medical university

SHERALIYEV726ILYOS@gmail.com

Keywords: neonatology, pneumonia, lung morphology, newborns, histology, prematurity.

Pneumonia in newborns remains one of the leading causes of perinatal mortality, especially in high-risk groups - among preterm and extremely preterm infants. This study is aimed at an in-depth morphological examination of lung tissue in pneumonia of various etiologies in newborns. Special attention is paid to differences in the histological structure of the lungs in full-term and preterm infants, as well as to the severity of inflammatory and destructive changes depending on intrauterine infection. The obtained results expand the understanding of the pathogenesis of neonatal pneumonia and the possibilities for its early detection and prevention.

REZUME

YANGI TUG'ILGAN CHAQALOQLAR ZOTILJAMIDA INFEKSION-YALLIG'LANISH VA MORFOLOGIK O'ZGARISHLAR

**Sheraliev Ilyosjon Ibroxim o'g'li,
Raimqulov Rivoj Sobir o'g'li**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

SHERALIYEV726ILYOS@gmail.com

Kalit so'zlar: neonatologiya, pnevmoniya, o'pka morfologiyasi, yangi tug'ilgan chaqaloqlar, gistologiya, muddatidan oldin tug'ilish.

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda pnevmoniya, ayniqsa xavf guruhidagi - muddatidan oldin va chuqur muddatidan oldin tug'ilgan bolalar orasida perinatal o'limning yetakchi sababi bo'lib qolmoqda. Ushbu tadqiqot yangi tug'ilgan chaqaloqlarda turli etiologiyali pnevmoniya holatlarida o'pka to'qimasining chuqurlashtirilgan morfologik o'r ganilishiga qaratilgan. Tadqiqotda, xususan, to'liq muddatli va muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarning o'pka gistostrukturasidagi farqlar, shuningdek, homiladorlik davrida yuqtirilgan infeksiyaga qarab yallig'lanish va destruktiv o'zgarishlarning darajasi tahlil qilindi. Olingan natijalar neonatal pnevmoniya patogenezini yanada chuqurroq anglash, uni erta aniqlash va oldini olish imkoniyatlarini kengaytirishga xizmat qiladi.

ИЗУЧЕНИЕ ФЛАНОРИНА В НАТИВНОЙ И ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ В КАЧЕСТВЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ И СОПОСТАВЛЕНИЕ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЭТОМ ПЛАНЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ЛЕГАЛОНОМ

**Эгамова Феруза Рустамовна, Юлдашева Нигора Каримовна,
Гусакова Светлана Дмитриевна, Сыров Владимир Николаевич**

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент 100170, Узбекистан, ул. М. Улугбека 77*

ferustamovna_14@mail.ru

Ключевые слова. Фланорин (сумма флавоноидов из *Vexibia alopecuroides*), липосомальная форма фланорина, легалон, гепатопротекторное действие.

Введение. В настоящей работе приведены результаты изучения гепатопротекторной активности известного в этом отношении препарата фланорина с его липосомальной формой (с дополнительным включением в создаваемую композицию высокоактивного антиоксиданта ликопина) в условиях острого токсичного поражения печени парациетамолом, обладающим в больших дозах заметной гепатотоксичностью [1].

В ранее опубликованных работах было показано, что при аналогичном подходе к вновь создаваемым фитокомпозициям на основе веществ с гепатопротекторным действием значительно повышается эффективность их применения при различных поражениях печени [2,3,4]. Непосредственно сам фланорин в состав которого входят флавоноиды и близкие к ним соединения: глаброл, вексибинол, изобавахин, вексибидин, лютеолин, трифолиризин, аммотамнидин, выделенные из *Vexibia (Pseudosophora)*

alopecuroides, разрешен Фармакологическим комитетом к широкому клиническому применению при лечении гепатитов различной этиологии (Регистрационное удостоверение Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, DV/M 01558/06/17) [5,6,7].

Цель работы. Изучить гепатопротекторную эффективность фланорина и его липосомальной формы при поражении печени парациетамолом. Сравнить полученные результаты с действием в этом случае известного лекарственного препарата – легалона.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на беспородных белых крысах (самцы, 160-180г), согласуясь с общепринятыми стандартами обращения с лабораторными животными (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране живот-

ных, используемых в научных целях и одобренными Комиссией по биомедицинской этике ИХРВ АН РУз (приказ №04/02-72 от 6 декабря 2023 г.) Парацетамол вводили перорально в дозе 0.25г на 100г массы тела ежедневно в течение 2^{-х} дней [8]. На 2^{-ой} день введения парацетамола животным также начинали вводить перорально фланорин (50 мг/кг), липосомальную форму фланорина (из расчета 50 мг/кг базисной субстанции) и референс-препарата – легалон (50 мг/кг). Принцип получения липосомальной формы фланорина следующий. Соевый фосфатидилхолин (Lipoid S80, Германия) растворяли в хлороформе, который затем упаривали на роторном испарителе до получения пленки. К полученной липидной пленке добавляли при ручном перемешивании водный раствор глюкозы и спиртовые растворы каротиноида ликопина и фланорина в определенном соотношении. Смесь обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне GT SONIC-D (Китай) с частотой звуковых волн 40 кГц в течение 10 мин при охлаждении льдом. Температура бани со льдом (0-40°C). Обработку ультразвуком проводили 3 раза по 10 минут с перерывами в 5 минут. Затем колбу со смесью оставляли на 30 минут при комнатной температуре. Далее из колбы с раствором липосом упаривали этанол на роторном испарителе. К полученной пленке с липосомами фланорина добавляли дистиллированную воду и смесь подвергали лиофильной сушке. Полученную липосомальную форму фланорина использовали в экспериментах.

Об эффективности действия препаратов в качестве гепатопротекторных средств судили по содержанию в сыворотке крови белка, активности аланин- и аспартатаминотрансфераз – АлАТ и АсАТ, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (определяли, пользуясь биохимическими наборами реактивов фирмы Cypress diagnostics на биохимическом анализаторе CYANSmart, Бельгия). В гомогенатах печени определяли содержание гликогена (S. Lo et al., 1970), малонового диальдегида - МДА (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977), восстановленного глютатиона (Ellman G.L., 1959). Животных забивали мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом через 1, 3, 5 и 7 суток введения препаратов. В каждый срок наблюдения у части крыс, находящихся под наркозом (1%-ный раствор барбамила в дозе 1.0 мл/100г, внутрибрюшинно) часовыми порциями собирали желчь (на протяжении 4^{-х} часов) через катетер, вставленный в общий желчный проток (Скакун Н.П., Олейник А.Н., 1967).

Полученные данные подвергали статистической обработки с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Как показали проведенные эксперименты, поражение печени парацетамолом вызывает глубокие нарушения в её метаболически-функциональном состоянии. Из таблицы 1 видно, что введение крысам парацетамола приводит к возникновению гипопротеинемии, а также к повышению активности ферментов АлАТ, АсАТ и ЩФ, что свидетельствует о развитии син-

дрома цитолиза гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза.

Непосредственно в ткани печени выявлено резкое понижение содержания гликогена и восстановленного глютатиона. Всё это происходит на фоне значительно активизировавшихся процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чём свидетельствует повышение уровня МДА. Показано, что инициирование ПОЛ и связанное с ним накопление токсических продуктов этого процесса – альдегидов,

кетонов, гидроперекисей и др. и играет важную роль в патогенезе поражение печени парацетамолом [8]. Существенно сниженной в этом случае оказалась и секреция желчи (табл. 2). Все описанные изменения выявляются уже через 1 сутки после окончания введения парацетамола, достигают максимума к 3-м суткам, а затем постепенно уменьшаются, но даже на 7-ые сутки многие из исследуемых показателей продолжают достоверно отличаться от нормы (табл. 1, 2).

Таблица 1

Влияние фланорина, его липосомальной формы и легалона на некоторые биохимические показатели сыворотки крови крыс с гепатитом, вызванным парацетамолом ($M \pm m$, n=6)

Исследуемые показатели	Сутки наблюдения	Интактные животные	Контроль (парацетамол)	Парацетамол + фланорин	Парацетамол + липосомальная форма фланорина	Парацетамол + легалон
Общий белок, г%	1	7,2±0,12	5,8±0,12*	6,2±0,10*, ¹	6,6±0,10*, ^{1,2,3}	6,0±0,12*
	3		5,8±0,10*	6,4±0,12*, ¹	6,8±0,10*, ^{1,2,3}	6,4±0,14*, ¹
	5		6,2±0,14*	6,8±0,10*, ¹	7,3±0,16 ^{1,2,3}	6,7±0,15*, ¹
	7		6,6±0,08*	7,0±0,14 ¹	7,3±0,20 ¹	7,0±0,12 ¹
АлАТ, мМ ПВК/мл/час	1	0,96±0,06	3,14±0,16*	2,84±0,14*	1,42±0,10*, ^{1,2,3}	2,70±0,24*
	3		3,28±0,28*	2,18±0,18*, ¹	0,98±0,06 ^{1,2,3}	2,50±0,20*, ¹
	5		3,17±0,22*	1,42±0,12*, ¹	0,92±0,06 ^{1,2,3}	1,80±0,24*, ¹
	7		2,18±0,18*	0,98±0,08 ¹	0,88±0,04 ¹	1,10±0,16 ¹
АсАТ, мМ ПВК/мл/час	1	1,3±0,14	2,10±0,12*	1,78±0,15*	1,48±0,10 ¹	1,80±0,14*
	3		2,16±0,16*	1,86±0,20*	1,38±0,08 ^{1,2,3}	1,92±0,22*
	5		2,10±0,14*	1,44±0,10 ¹	1,28±0,06 ^{1,3}	1,54±0,08 ¹
	7		1,98±0,12*	1,36±0,10 ¹	1,30±0,06 ¹	1,42±0,10 ¹
ЩФ, Ед/л	1	216±20,8	330±18,8*	286±16,4*	242±14,6 ^{1,3}	298±20,2*
	3		354±28,2*	278±15,6*, ¹	222±18,6 ^{1,2,3}	284±19,4*
	5		298±20,2*	240±10,4 ¹	218±16,4 ¹	252±17,3
	7		280±18,2*	223±14,2 ¹	210±10,4 ¹	216±12,2 ¹

Примечание. Здесь и в таблице 2: *-достоверно к соответствующим показателям интактных животных, ¹- к контролю, ²- между показателями в группах

крыс, получавших фланорин и его липосомальную форму, ³- между показателями в группе крыс, получающих липосомальную форму фланорина и

легалон (уровень достоверности принят при $p<0.05$).

Лечебное введение крысах с парацетамоловым поражением печени фланорина (Фл) и липосомальной формы фланорина (ЛФл) во многом устранило токсическое действие парацетамола

на печень. Причём уже в первый срок наблюдения выявлялись определенные преимущества ЛФл перед Фл по выраженности гепатопротекторного эффекта. Особенно же четко эти преимущества выявлялись на 3-и сутки введения исследуемых препаратов.

Таблица 2

Влияние фланорина, его липосомальной формы и легалона на некоторые показатели метаболически-функционального состояния печени крыс с гепатитом, вызванным парацетамолом ($M\pm m$, $n=6$)

Исследуемые показатели	Сутки наблюдения	Интактные животные	контроль (парацетамол)	Парацетамол + фланорин	Парацетамол + липосомальная форма фланорина	Парацетамол + легалон
Гликоген, мг%	1	1940±72	1318±38*	1480±26*,1	1856±48 ^{1,2,3}	1410±44*
	3		1270±32*	1418±42*,1	1820±54 ^{1,2,3}	1368±38*
	5		1462±44*	1670±38*,1	1890±60 ^{1,2,3}	1640±44*,1
	7		1658±46*	1900±56 ¹	2100±64 ^{1,2,3}	1840±58 ¹
МДА, нмоль/мг белка	1	0,526±0,030	0,720±0,038*	0,620±0,024*,1	0,550±0,018 ^{1,2,3}	0,630±0,024*
	3		0,770±0,062*	0,618±0,028*,1	0,530±0,026 ^{1,2,3}	0,646±0,032*
	5		0,690±0,056*	0,542±0,018 ¹	0,496±0,018 ^{1,3}	0,560±0,016 ¹
	7		0,618±0,048	0,538±0,030	0,480±0,016 ^{1,3}	0,540±0,18
Глютион-SH мкмоль/1г ткани	1	7,92±0,54	2,64±0,20*	6,40±0,34*,1	7,20±0,46 ¹	6,50±0,32*,1
	3		2,10±0,18*	5,82±0,42*,1	7,10±0,38 ^{1,2,3}	5,34±0,19*,1
	5		5,64±0,42*	6,96±0,35 ¹	7,56±0,26 ¹	6,86±0,28 ¹
	7		6,88±0,48	7,80±0,28	8,98±0,58 ^{1,3}	7,14±0,46
Общее количество желчи, мг/100г за 4 часа	1	1096±76,0	810±38,4*	910±32,4*	1010±62,4 ¹	890±42,4*
	3		712±36,2*	898±42,4*,1	998±58,8 ¹	860±50,2*,1
	5		826±48,5*	980±46,6 ¹	1182±76,4 ^{1,2,3}	990±38,8 ¹
	7		848±42,4*	1020±62,4 ¹	1210±88,2 ¹	1030±62,8 ¹

Так под действием ЛФл общее содержание белка в сыворотке крови было выше, чем в контроле на 17.2% и выше, чем у крыс, получавших Фл на 6.2%. Активность АлАТ и АсАТ была соответственно на 70.1 и 36.1% ниже, чем в контроле и ниже, чем при использовании Фл на 55.1 и 25.8%. Ана-

логичные изменения наблюдались и в отношении ЩФ (табл. 1).

Что касается рассматриваемых показателей метаболически-функционального состояния печени непосредственно в параженном органе, то видно, что и здесь выявлялись значительные преимущества ЛФл перед

Фл. Содержание гликогена в ткани печени при введении животных ЛФл было на 43.3% выше, чем в контроле, а также на 28.3% выше, чем при использовании Фл (причём в первом случае содержание гликогена в печени было только на 6.2%, в то время как во втором на 26.9% ниже, чем у интактных животных).

Благоприятное влияние исследуемых субстанций (особенно ЛФл) на увеличение содержания в печени восстановленного глютатиона, свидетельствующее в определенной степени об улучшении антиоксидантного статуса гепатоцитов, заметно отразилось на выраженности процессов ПОЛ. Содержание МДА при введении ЛФл было ниже, чем в контроле на 31.2% (что практически не отличалось от соответствующего показателя у интактных крыс) и ниже, чем у животных, получавших Фл на 14.2%. В последнем случае содержание МДА в печени ещё оставалось выше, чем у интактных животных на 17.5%.

Более выраженное оптимизирующее действие ЛФл, чем непосредственно Фл, на нарушенный метаболизм печени, сопровождался и существенным улучшением её желчевыделительной функции. Так на 3 сутки введения ЛФл общее количество желчи, выделившееся за 4 часа наблюдения было на 40.2% выше, чем в контроле и достоверно не отличалось от её количества, выделяемого за это же время интактными животными (ниже всего на 8.2%). И хотя в этом случае достоверной разницы методу количеством выделившейся желчи у крыс, получавших ЛФл и Фл не было, всё же в первом случае эффект был на 11.1% выше

(табл. 2). Сопоставление полученных данных, приведенных в таблицах 1 и 2 показано, что ЛФл уже практически на 3-й день лечения способствуют нормализации всех рассмотренных негативно измененных показателей состояния печени при воспроизведении парacetамолового гепатита. Фл приводит к такому эффекту лишь на 5-й день лечения.

Также следует отметить, что в данной постановке опыта ЛФл показал значимые преимущества по гепатопротекторному действию перед легалоном. Фл оказывал сходный с ним эффект.

Вывод. Липосомальная форма фланорина по выраженности гепатопротекторного эффекта при лечебном использовании в условиях развивающегося парacetамолового гепатита у экспериментальных животных превосходит эффект фланорина и легалона. Фланорин и легалон в условиях проводимого эксперимента оказывали сходное гепатопротекторное действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davis M. Clinical and experimental aspects of paracetamol hepatotoxicity// Acta Pharmacol. Toxicol.-1977.-V. 41.-P. 282-298.
2. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Юлдашева Н.К. и др. Фармакологическая коррекция эндостероном в нативной и липосомальной форме стрессорных повреждений печени // Инфекция, иммунитет и фармакология.– 2020.– №3.– С. 155-161.
3. Сыров В.Н., Гусакова С.Д., Хушбактова З.А. и др. Гепатозащитная

эффективность гепалипина - новой фитокомпозиции на основе эссенциальных фосфолипидов, при поражении печени гелиотрином в экспериментальных условиях//Инфекция, иммунитет и фармакология.-2022.-№3 (часть 2).- С.302-311.

4. Сыров В.Н., Гусакова С.Д., Хушбактова З.А. и др. Гепатозащитная эффективность новой фитокомпозиции из эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой, экдистероном и ликопином при экспериментальном хроническом гепатите сравнительно с фосфогливом// Хим.-фарм. журн.-2022.-Т.56, №11.- С. 3-8.

5. Юсупова С.М. Влияние флавоноидов, выделенных из *Pseudosophora alopecuroides*, на метаболически-функциональную активность печени при экспериментальном гепатите//Автореф. дис. ... канд. биол. наук.-Т.,2009,-25 с.

6. Абдушукуров А.А., Мусабаев Э.И., Абдуллаева Н.Т. и др. Сравнительная оценка гепатопротекторной эффективности и переносимости препарата Фланорин, 50 мг, производства ДХО «NIKA PHARM», разработанного в ИХРВ АН РУз//Вестник Ташкентской медицинской академии.-2018.-№2.-С. 94-97.

7. Сыров В.Н., Юсупова С.М., Пулатова Л.Т. и др. Фланорин как эффективное гепатозащитное и иммуномодулирующее средство у животных с поражением печени четыреххлористым углеродом // Universum: химия и биология: научный журнал.- 2019. -№9 (63). – С. 25-28.

8. Скакун Н.П., Шманько В.В. Состояние перекисного окисления липидов и желчеобразования при поражении печени парацетамолом// Фармакол. и токсикол.-1984. №4.-С. 105-108.

Благодарность. Работа выполнена по бюджету Института.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕЗЮМЕ

ФЛАНОРИННИ ЖИГАРНИ ҲИМОЯЛОВЧИ ВОСИТА СИФАТИДА ТАБИИЙ ВА ЛИПОСОМАЛ ШАКЛИНИ ЎРГАНИШ ВА БУ БОРАДА УЛАРНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ ЛЕГАЛОН ПРЕПАРАТИ БИЛАН ТАҚҚОСЛАШ

Эгамова Феруза Рустамовна, Юлдашева Нигора Каримовна, Гусакова Светлана Дмитриевна, Сиров Владимир Николаевич

**ЎзР ФА акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти,
Тошкент 100170, Ўзбекистон, М. Улугбек кўчаси 77**

ferustamova_14@mail.ru

Калит сўзлар. Фланорин (*Vexibia alopecuroides* дан флавоноидлар йигмаси), фланориннинг липосомал шакли, легалон, жигарни ҳимояловчи таъсир.

Парацетамол билан жигари зарарланган каламушларда ўтказилган тажрибаларда фланориннинг жигарни ҳимояловчи фаоллиги ва унинг липосомал шаклини қиёсий ўрганиш тажрибалари ўтказилди. Фланорин липосомал шаклда (фитокомпозицияга ликопинни қўшимча киритиш

билиан) токсик гепатит таъсирини оптимальлаштириш жиҳатидан фланориннинг ўзидан сезиларли даражада устун эканлиги аниқланди. Ушбу фаоллиги туфайли липосомал шаклдаги фланорин ҳам таниқли легалон препаратига қараганда анча аниқ жигарни ҳимояловчи таъсирга эга бўлди.

SUMMARY

COMPARATIVE STUDY OF FLANORIN IN NATIVE AND LIPOSOMAL FORM AS HEPATOPROTECTIVE AGENTS AND COMPARISON OF THEIR EFFECTIVENESS IN THIS REGARD WITH THE DRUG LEGALON

Egamova Feruza Rustamovna, Yuldasheva Nigora Karimovna, Gusakova Svetlana Dmitrievna, Syrov Vladimir Nikolaevich

Institute of Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 77 M. Ulugbek str., Tashkent, 100170, Uzbekistan

ferustamovna_14@mail.ru

Key words. Flanorin (the sum of flavonoids from *Vexibia alopecuroides*), liposomal form of flanorin, legalon, hepatoprotective effect.

In experiments on rats with paracetamol-affected liver, a comparative study of the hepatoprotective activity of flanorin and its liposomal form was carried out. It has been established that flanorin in liposomal form (with the additional inclusion of lycopene in the phytocom-

position) is significantly superior to flanorin itself in terms of optimizing the effect of non-reproducible toxic hepatitis. Due to its activity in the corresponding plan, flanorin in liposomal form also has a more pronounced hepatoprotective effect than the well-known drug legalon.

СОДЕРЖАНИЕ

1. АБДУЛЛАЕВ С.А., ИБОДУЛЛОЕВ А.З. ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЙИРИНГЛИ – НЕКРОТИК АСОРАТЛАРИНИ ДАВОЛАШНИНГ АСОСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ	2
2. ABDULLAYEVA M.I., INOYATOVA F.X. YANGI SUPRAMOLEKULYAR KOMPLEKS BIRIKMANING GIPOLIPIDEMIK FAOLLIGINI ANIQLASH.....	7
3. ABDULLAYEVA N.A., YULDASHEVA S.Z. ENDOMETRIYGA TROMBOTSITLARGA BOY PLAZMA KIRITISH TEHNIKASINI OPTIMAL-LASHTIRISH: DOZALASH VA QABUL QILISH REJIMINING ENDOMETRIYNING LOKAL IMMUN JAVOB VA KLINIK NATIJALARGA TA'SIRI	13
4. АБДУЛЛАЕВА Ч.А., ЖУРАЕВ М.И., РАХМОНОВ Р.Р., ИСЛАМОВА М. С. ПОЛИМОРФИЗМЫ T786C И GLU298ASP ГЕНА NOS3 И ИХ СВЯЗЬ С СОСУДИСТОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	21
5. АЗИМОВ С.Ё., ОРИПОВА М.Ж., ОЩЕПКОВА Ю.И. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЛОДОВ БАРБАРИСА <i>BERBERIS VULGARIS</i>	28
6. АМАНЛИКОВА Д.А., АБДУГАФУРОВА Д.Г., АЗИМОВ С.Ё., ОРИПОВА М.Ж. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И ИММУНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ БЕЛКОВОГО КОМПЛЕКСА <i>BERBERIS VULGARIS</i>	35
7. ANVAROV J.A., DAULETNAZAROVA G.R., BOBOJONOV SH.J. ICHAK GELMINTOZLARI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA ICHAK MIKROBIOMINING HOLATI: ADABIYOTLAR SHARHI	44
8. АРСЕНОВА М.А., ИРИСКУЛОВ Б.У., АХМЕДОВА Д.Б. ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОГО СТРЕССА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ	52
9. АТАБЕКОВ Н.С., ЮНУСОВ М.М., АТАХАЖИЕВ М.С. ОИВ ИНФЕКЦИЯСИННИГ ОНАДАН БОЛАГА ВЕРТИКАЛ ЮҚИШИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ УСУЛЛАРИ (Адабиётлар шархи)	57
10. АХМЕДОВА Л.М., АХМЕДОВА Ш.Х., БОБОЖНОВА О.Ш., КОЧАРОВА З.А. СКРИНИНГ ВПЧ И ЦИТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ: ТАШКЕНТ 2024....	64
11. БАБОЕВА.С.ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЗВОНОЧНИКА	69
12. JUMANIYOZOVA N.SH., KARIMOVA M.X., ABDULLAYEVA S.I., KADAMOVA B.B. BOLALARDA REFRAKSION AMBLIOPIYANI KOMPLEKS DAVOLASH SAMARADORLIGINI BAHOLASH.....	74
13. ЗАРИПОВА М.Р., ГАЙИБОВА С.Н., ГАЙИБОВ У.Г., АРИПОВ Т.Ф. АНТИОКСИДАНТНАЯ И АМИЛОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ <i>AJUGA TURCESTANICA</i> И <i>RHODIOLA HETERODONTA</i> В УСЛОВИЯХ IN VITRO И IN VIVO	80

14. INOYATOVA E.X., MATCHANOVO.D., ABDULLAYEVAM.I. EKSPERIMENTAL YOG'LI GEPATOZDA LIPOPEROKSIDLANISH JARAYONIGA SUPRAMOLEKULYAR KOMPLEKS BIRIKMALAR TA'SIRI.....88
15. ИРИСКУЛОВ Б.У., АБДУХАЛИКОВА Н.Ф., ЗУПАРОВА К.Т. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ЕГО РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ93
16. ИСЛАМОВА М.С., АБДУЛЛАЕВА Ч.А., АКБАРОВА Г.П., АДЫЛОВА Н.А. КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ПРИ ОЖИРЕНИИ: ПУТИ КОРРЕКЦИИ СИНБИОТИКАМИ.....103
17. ИСМАИЛОВ Ф.М. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ЛИМФОТРОПНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЁННОГО ПЕРИТОНИТА.....115
18. ЙЎЛДОШЕВ Б.Ғ., ЭРГАШЕВ Н.А., КОМИЛОВ Э.Ж., СИДДИҚОВ Д.Р. КЕМПФЕРОЛ ВА УНИНГ ҲОСИЛАРАРИНИНГ ЖИГАР МИТОХОНДРИЯЛАРИ МЕГАПОРАСИГА ТАЪСИРИ121
19. КАДИРОВ Ж.Ф., МАМАТОВА М.Н., АЛАМОВ Т.С. ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАФИЛОКОККОВОГО АНАТОКСИНА ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ЖИВОТНЫХ РАЗНЫМИ ШТАММАМИ СТАФИЛОКОККА129
20. КАЗАКОВА Е.И., ИБАДУЛЛАЕВА Н.С., ЮЛДАШЕВ Т.К. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВГС СРЕДИ НАИВНЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ.....136
21. KARIMOV D.A., AKHMEDJANOVA Z.I., AYUPOVA SH.T., AHMEDOVA O.A. OIV-MUSBAT BOLALARDA MAKRO- VA MIKROELEMENTLAR MIQDORINING O'ZGARISHI: YOSHGA XOS HUSUSIYATLARI VA DINAMIK TAHLILI143
22. KARIMOVAM.T.,ANVAROVJ.A.,TURSUNBOEVQ.R.BLASTOTSISTOZ-NING EPIDEMIOLOGIK XUSUSIYATLARI VA KLINIK KECHISH VARIANTLARI147
23. KELDIYOROVA Z.D. INFEKSION MONONUKLEOZ BILAN KASALLANGAN BOLALARDA SITOKIN STATUS HOLATI153
24. КОРАБОЕВА Б.Б., ОРИПОВА М.Ж., ОЩЕПКОВА Ю.И. РИБОСОМ-ИНАКТИВИРУЮЩИЙ БЕЛОК (RIP) СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ NIGELLA SATIVA.....160
25. КУДИЯРОВ И.А. НУКУС ШАХРИДА ТУРЛИ ЁШДАГИ БОЛАЛАР ОРАСИДА ЎТКИР ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ЭТИОЛОГИК ТАРКИБИ ..169
26. KUZIYEVA N.X., ABDULMYANOVA L.I., DILMURODOVA K.F. CICHLORIUM INTYBUS DAN AJRATIB OLINGAN ENDOFIT ASPERGILLUS ORYZAE - CI3L NING BIOFAOLLIGI176
27. ҚУРБАННИЁЗОВА Ю.А. ГЛИЗИМЕД ФИТОКОМПОЗИЦИЯСИНИ ПРЕКЛИНИК ТОКСИКОЛОГИК ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ186
28. ҚОЗОҚОВ И.Б., ДЕДАБОЕВ Ж.И., ХОШИМОВ Н.Н. ГИПОТИРЕОЗ КАСАЛЛИГИ МОДЕЛЛАШТИРИЛГАН КАЛАМУШЛАР ҲОЛАТЛАРИ ВА БИОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИНИ ВА БОШ МИЯ СИНАПТОСОМАСИДАГИ КАЛЬЦИЙ МИҚДОРИНИ АНИҚЛАШ.....192

- 29. МАМАТХУЖАЕВ З.С., ХУЖАМБЕРДИЕВ М.А., УЗБЕКОВА Н.Р. ПОКАЗАТЕЛИ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА..... 202**
- 30. МУХАММАДИЕВА М.И. ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА СПОНТАН БАКТЕРИАЛ ПЕРИТОНИТ БИЛАН АСОРАТЛАНИШНИНГ БИРЛАМЧИ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ДАВОСИНИ ТАКОМИЛАШТИРИШ 207**
- 31. МУХИТДИНОВА К.О., АЛЕЙНИК В.А., БАБИЧ С.М., НЕГМАТШАЕВА Х.Н. ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА СОВМЕСТНО С АНТИБИОТИКАМИ И КОНТРИКАЛОМ НА МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК ЛЕЙКОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ 212**
- 32. ПОЛАТОВА Д.Ш., КАРИМОВА Н.М., КАХХАРОВ А.Ж. ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ САРКОМАХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ..... 221**
- 33. РАЖАМАТОВ Т.Р. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЖИРОВОГО ЛОСКУТА ЩЕКИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЁННЫХ РАСЩЕЛИН НЁБА 227**
- 34. TESHAJONOVA M.M. ODDIYXLORELLA (CHLORELLA VULGARIS) SUVO'TI O'SIMLIGIDAN OLINGAN TABIIY DORIVOR BIOLOGIK ERITMANING IMMUN TIZIMINI XUJAYRALARIGA TA'SIRI KO'RSATKICHLARI 232**
- 35. ТУЙЧИЕВ Л.Н., ТУЙЧИЕВ Ж.Д., ШУКУРОВ Б.В. АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ И COVID-19: АНАЛИЗ ПРАКТИКИ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ .. 240**
- 36. XAYITOV I.B., O'RINBOYEV J.E., O'TKIROV M.M., RO'ZIYEV SH.A. THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUCOSE TOLERANCE AND ISLET MICROARCHITECTURE CHANGES AFTER GASTRIC BYPASS AND INFECTIOUS-IMMUNE REGULATION IN TYPE 2 DIABETES..... 245**
- 37. XAYITOV I.B., RO'ZIYEV SH.A., O'TKIROV M.M., O'RINBOYEV J.E. POST-BARIATRIC FUNCTIONAL CHANGES IN GI TRACT: PHARMACOLOGICAL EFFECTS AND IMMUNE RESPONSES 253**
- 38. KHOLMATOV J.A., OTAJONOV I.O., SAKINA KH. PHARMACOLOGICAL AND NUTRITIONAL INTERVENTIONS IN MULTIPLE MYELOMA: ROLE OF DIETARY PATTERNS AND ADJUVANT AGENTS IN PATIENT MANAGEMENT 259**
- 39. ШАМСИЕВА Э.Р., АГЗАМХОДЖАЕВА Н.С. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ВВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ, СИНДРОМ ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА 265**
- 40. ШЕРАЛИЕВ И.И., РАЙМҚУЛОВ Р.С. ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЁННЫХ..... 271**
- 41. ЭГАМОВА Ф.Р., ЮЛДАШЕВА Н.К., ГУСАКОВА С.Д., СЫРОВ В.Н. ИЗУЧЕНИЕ ФЛАНОРИНА В НАТИВНОЙ И ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ В КАЧЕСТВЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ И СОПОСТАВЛЕНИЕ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЭТОМ ПЛАНЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ЛЕГАЛОНОМ 277**

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2025

Главный редактор

Тулаганов А.А.

Отв. секретарь

Зияева Ш.Т.

Компьютерная верстка

Зайитова М.Н.

Дизайн обложки

Максудова Л.М.

**Международный стандартный номер издания – ISSN 2181-5534
Лицензия № 0293 выдана Агентством Республики Узбекистан по
печати и информации при Администрации Президента Республики
Узбекистан от 23.10.2019 г.**

Отпечатано в ЧП «PULATOV I.N.»

Подписан к печати 11.08.2025 г.

Формат А4. Объём 288 стр.

Тираж: 60 экз.

Цена договорная.

E.mail: immunitet2015@mail.ru

Наш сайт: <https://infection-immunity.uz>

г. Ташкент, Тел.: (0371) 246-82-67, +998-94-655-22-32