ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 5 / 2025

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НА ТЕМУ:

«СОВРЕМЕННЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ ИСЛЕДОВАНИЯ»

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

ЧАСТЬ – 1

Ташкент - 2025г.

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

5/2025

Журнал основан в 1999 г.
Международная научно-практическая конференция на тему:
"Современные интегративные иследования".
Специальный выпуск. Часть - 1.

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. ведуший 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 Хурсанович** - к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколегии:

21. **Хамидова 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

O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi, Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti Biologiya va ekologiya fakulteti Fiziologiya ilmiy-tadqiqot markazi hamda Odam va hayvonlar fiziologiyasi kafedrasi hamkorligida o‘tkazilayotgan *“Zamonaviy integrativ tadqiqotlar”* mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya ochilishida O‘zbekiston Milliy universiteti rektori, professor **Inomjon Urishevich Madjidovning**

KIRISH SO‘ZI

Hurmatli anjuman ishtirokchilari, muhtaram ustozlar, tadqiqotchilar va mehmonlar!

Sizlarni Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universitetida bo‘lib o‘tayotgan “Zamonaviy integrativ tadqiqotlar” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy anjumanning ochilishi bilan samimiy tabriklayman!

Mamlakatimizda so‘nggi yillarda ilm-fan, innovatsiya va ta’lim sohalariga davlat darajasida e’tibor kuchayib, yosh tadqiqotchilar uchun keng imkoniyatlar yaratilayotgani barchamizga ma’lum. Bu yo‘nalishdagi islohotlarning barchasi, avvalo, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining farmon va qarorlari asosida amalga oshirilmoqda. Muhtaram Prezidentimiz Shavkat Miromonovich Mirziyoyev BMT minbarida O‘zbekistonda ilm-fan taraqqiyoti yo‘lida amalga oshirilayotgan islohotlar, olimlar va tadqiqotchilar uchun yaratilgan keng imkoniyatlar hamda shart-sharoitlar haqida so‘z yuritdilar.

Bugungi konferensiya ham O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining “O‘zbekiston Respublikasi oliy ta’lim tizimini 2030-yilgacha rivojlantirish konsepsiyasini tasdiqlash to‘g‘risida”gi Farmoni, O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-sonli “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi, 2016 yil 26 oktabrdagi PF-4853-sonli «Erkin iqtisodiy zonalar faoliyatini faollashtirish va kengaytirishga doir qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida»gi Farmonlariga asoslanib, O‘zMU Biologiya va ekologiya fakulteti Odam va hayvonlar fiziologiyasi kafedrasi, Fiziologiya ilmiy-tadqiqot markazi tomonidan tashkil etildi.

Aynan ushbu muhim strategik hujjatlar doirasida yurtimizda ta’lim, fan va innovatsiya sohalarida keng ko‘lam-

li islohotlar amalga oshirilmoqda. Bu jarayonda oliy ta'lim muassasalari zimmasiga katta mas'uliyat yuklanmoqda. Shu nuqtai nazardan, anjumanimiz ilmiy hamkorlikni mustahkamlash, zamonaviy bilim va texnologiyalar almashinuvini ta'minlash, innovatsion yondashuvlarni amaliyotga tatbiq etish uchun muhim maydon bo'lib xizmat qiladi. Fiziologiya fani tibbiyot va veterinariya fanlarining nazariy hamda amaliy asosini tashkil etadi. Mazkur fan yo'nalishidagi ulkan ilmiy yutuqlar Nobel mukofoti bilan taqdirlanishi uning jahon miqyosidagi ahamiyatini yanada oshiradi. Fiziologiya inson salomatligini saqlash, o'sish va rivojlanish qonuniyatlarini o'rganish, hayotiy jarayonlarning molekulyar mexanizmlarini aniqlash hamda ekologik omillar bilan ularning o'zaro ta'sirini tahlil etishda beqiyos o'rin tutadi.

Universitetimiz bir asrdan ortiq bo'lgan faoliyati davomida mamlakatimizda fan, ta'lim, madaniyat va ijtimoiy hayotning turli sohalari uchun ko'plab yetuk kadrlar, olimlar, adiblar va mutaxassislarni yetishtirib bergan. Bugungi kunda ham bitiruvchilarimiz nafaqat yurtimizda, balki dunyo miqyosidagi nufuzli ilmiy va ta'lim muassasalarida samarali faoliyat olib bormoqdalar.

Ushbu konferensiyani tashkil etishdan ko'zlangan asosiy maqsad — ilmiy-innovatsion salohiyatdan samarali foydalanish, olib borilayotgan tadqiqotlarning natijalarini iqtisodiyot va ijtimoiy hayotga tatbiq etish, inson salomatligini saqlash borasida zamonaviy bilimlarga ega, mustaqil fikrlaydigan, yuqori malakali mutaxassislar tayyorlashga hissa qo'shishdan iborat. Shu bilan birga, anjuman doirasida professor-o'qituvchilar, talabalar, ilmiy izlanuchilar va soha mutaxassislari o'rtasida samarali muloqot, o'zaro ilmiy hamkorlik va tajriba almashish uchun qulay muhit yaratish ko'zda tutilgan.

Anjumanda taqdim etiladigan ma'ruzalar, muhokamalar va takliflar mamlakatimiz ilm-fani rivojiga, fan va amaliyot o'rtasidagi bog'liqlikni yanada mustahkamlashga xizmat qiladi, deb ishonaman. Anjumanni tashkil etishda ko'mak ko'rsatgan barcha tashkilot va muassasalarga, hamkor oliygohlar va ilmiy markazlarga, shuningdek, ushbu tadbirda ishtirok etish uchun tashrif buyurgan mahalliy va xorijiy mehmonlarga samimiy minnatdorchilik bildiraman.

Anjuman barchamiz uchun ilmiy-nazariy bilimlar va amaliy tajribalar almashinadigan samarali platforma bo'ladi, degan umiddaman. Barchangizga mazmunli muhokamalar, foydali fikr va tashabbuslar, samarali ishlashni tilab qolaman.

Anjuman ishlariga omad yor bo'lsin!
E'tiboringiz uchun rahmat!

УДК: 502/504:338.1(575.1)

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ИХ РЕШЕНИЕ В КОНТЕКСТЕ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ УЗБЕКИСТАНА

Абдужаббарова Умида Машруковна,
Собиржонов Абдусамад Зохидович,
Латипова Камила Далимбековна

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент
abdusamad.sobirjonov@gmail.com

Ключевые слова: *Экологическая безопасность, Узбекистан, загрязнение воды, медицина, загрязнение воздуха, изменение климата, устойчивое развитие, охрана окружающей среды, экология, мониторинг, питание.*

В статье рассматриваются основные экологические проблемы Узбекистана, связанные с истощением и загрязнением водных ресурсов, деградацией почв, загрязнением воздуха и отходами, а также влиянием изменения климата. В статье анализируются основные экологические проблемы - загрязнение воздуха и воды, деградация земель и опустынивание - а также их влияние на здоровье жителей с использованием статистических данных. Представлены медицинские рекомендации для улучшения здоровья населения и пути решения экологических проблем в рамках национальной стратегии устойчивого развития

Введение**.** Экологическая безопасность является одной из ключевых составляющих устойчивого развития любого государства. В Узбекистане, как и во многих странах Центральной Азии, она сталкивается с серьезными вызовами, обусловленными как природными, так и антропогенными факторами. Эти проблемы ставят под угрозу здоровье населения, природные ресурсы и экономическое развитие страны.

Экологическая ситуация в Узбекистане оказывает прямое влияние на здоровье населения и социально-экономическое развитие страны. По данным Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ухудшение качества окружающей среды связано с ростом заболеваемости респираторными, онкологическими и другими хроническими заболеваниями. Цель статьи — представить анализ экологических проблем, их влияние на здоровье населения с использованием статистических данных, а также медицинские рекомендации и стратегии решения данных проблем.

Основные проблемы экологической безопасности в Узбекистане

1. Истощение и загрязнение водных ресурсов:

- Более 30% проб питьевой воды в сельских районах не соответствует санитарным нормам по содержанию тяжелых металлов и пестицидов (Министерство экологии, 2023).

- Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта в регионах с высоким уровнем загрязнения водных ресурсов выше средне республиканских показателей на 20%.

- Рак желудка и кишечника в этих регионах регистрируется с частотой 15 случаев на 100 000 населения, что на 25% выше, чем в экологически благополучных районах.

2. Загрязнение почвы. Использование химических удобрений и пестицидов в сельском хозяйстве приводит к деградации почв, снижению их плодородия и накоплению токсичных веществ.

3. Проблемы с атмосферным воздухом и отходами:

- В крупных городах уровень загрязнения воздуха превышает допустимые нормы ВОЗ в 1,5–2 раза.

- Согласно отчету Минздрава (2023), частота заболеваний органов дыхания среди населения городов составляет 18% от всех зарегистрированных заболеваний, при этом респираторные инфекции увеличились на 12% за последние 5 лет.

- По данным ВОЗ, смертность, связанная с загрязнением воздуха, в Узбекистане составляет около 28 случаев на 100 000 человек в год.

4. Влияние изменения климата. Изменение климата в регионе проявляется в увеличении температуры, изменениях режима осадков, что усиливает засухи и засоление земель. Это негативно влияет на сельское хозяйство, повышает уязвимость экосистем.

Меры и перспективы решения проблем.

- Разработка и внедрение комплексных программ устойчивого водопользования и охраны водных ресурсов, включая международное сотрудничество по управлению бассейнами Амударьи и Сырдарьи.

- Проведение мероприятий по улучшению качества почв.

- Модернизация систем контроля за загрязнением воздуха, развитие экологически чистого транспорта.

- Внедрение программ по адаптации к климатическим изменениям.

- Повышение экологического образования и информированности населения.

Проблемы экологической безопасности в Узбекистане являются серьезным вызовом для устойчивого развития страны. Экологическая безопасность является важнейшим аспектом социально-экономического развития любого государства.

Рассмотрим более подробно ключевые проблемы экологической безопасности, их причины, последствия и возможные пути решения.

1. Истощение и загрязнение водных ресурсов. Одной из наиболее острых экологических проблем Узбекистана является исчерпание и загрязнение водных ресурсов. Основные причины — это чрезмерное использование водных ресурсов для сельскохозяйственного орошения, особенно в связи с хлопководством. Кроме того, значительная часть водных ресурсов загрязняется химическими веществами, используемыми в сельском хозяйстве. Нехватка пресной воды и деградация водных экосистем приводят к потере биоразнообразия.

2. Загрязнение почв. Еще одна важная проблема — деградация почв в результате неправильного управления землей и неэффективного орошения. В сельском хозяйстве широко используются химические удобрения и пестициды. Это влияет на продуктивность сельскохозяйственных культур и качество продукции.

3. Загрязнение воздуха и отходы. В городах и промышленных центрах Узбекистана уровень загрязнения атмосферного воздуха превышает допустимые нормы. Особенно острой проблемой является Ташкент — крупнейший город и экономический центр страны. Там наблюдается высокая концентрация вредных веществ,

4. Влияние изменения климата. Изменение климата стало еще одним фактором, усугубляющим экологические проблемы страны. Повышение температуры, снижение осадков, рост частоты засух и экстремальных погодных явлений мешают реализации традиционных методов сельского хозяйства, вызывают иссушение земель.

Пути решения и перспективы.

Для преодоления указанных проблем необходимы системные меры и международное сотрудничество. В частности, рекомендуется:

- Разработка программ комплексного управления водными ресурсами, включая реконструкцию ирригационных систем и внедрение новых технологий, позволяющих снизить потери воды.

- Внедрение современных технологий в сельское хозяйство — использование устойчивых методов орошения, сокращение использования химикатов и переход на органические удобрения.

- Модернизация промышленности и транспорта, развитие экологически чистых источников энергии, таких как солнечная и ветровая энергия.

- Активное внедрение системы экологического мониторинга и совершенствование медицинской помощи.

- Образовательные программы и повышение экологической сознательности населения.

Узбекистан обладает значительным потенциалом солнечной и ветровой энергии. Правительство должно инвестировать в солнечные панели и ветровые фермы, чтобы снизить зависимость от угля и газа. Например, проект «Зеленый Узбекистан» (инициирован в 2021 году) уже включает установку 1 ГВт солнечных мощностей к 2030 году. Это не только сократит выбросы CO_2, но и создаст новые рабочие места.

Участие в инициативах ООН, таких как Парижское соглашение, и региональные проекты по Центральной Азии (например, с Казахстаном и Кыргызстаном) усилят обмен технологиями. Повышение осведомленности через школьные программы и СМИ мотивирует граждан к экологичным действиям, таким как посадка деревьев и сокращение энергопотребления.

Вот медицинские рекомендации по экологии для жителей Узбекистана, составленные с учетом специфики климата, экологических проблем региона (засухи, пыльные бури, загрязнение воздуха и воды, последствия высыхания Арала и др.) и актуальных для здоровья населения факторов:

- Защита от загрязнённого воздуха и пылевых бурь.

- Использовать маски (респираторы N95/FFP2) в дни сильной запы-

лённости, особенно в весенне-летний период и в регионах, подверженных пыльным бурям (Хорезм, Каракалпакстан, Джизак, Сырдарья).

- Ограничить прогулки и физические нагрузки на улице в дни с высоким уровнем загрязнения воздуха (AQI > 100).

- Установить очистители воздуха в домах, особенно в детских комнатах и спальнях.

2. Безопасное потребление воды.

- Пить только очищенную или кипячёную воду.

- Использовать фильтры с обратным осмосом или угольные фильтры, сертифицированные для удаления тяжёлых металлов, солей и бактерий.

- Избегать употребления воды из открытых источников (каналов, колодцев без проверки), особенно в сельской местности.

3. Питание и экология:

- Тщательно мыть овощи и фрукты перед употреблением

- Ограничить потребление рыбы из Аральского моря и Амударьи - в ней могут накапливаться токсины и тяжёлые металлы.

Дети, пожилые люди, беременные женщины и люди с хроническими заболеваниями (астма, бронхит, аллергии, сердечно-сосудистые болезни) должны особенно строго соблюдать рекомендации по защите от загрязнений.

- Принимать витамины группы B, C, E, цинк и селен — они помогают сопротивляться токсическому воздействию окружающей среды. –

Заключение. Проблемы экологической безопасности в Узбекистане — это вызовы, требующие неотложных и скоординированных действий. Их решение является ключевым фактором для обеспечения устойчивого развития, обеспечения здоровья населения и сохранения природных ресурсов. Экологическая политика должна стать приоритетом национальной стратегии, а общество — активным участником этого процесса.

Реализация предложенных мер по улучшению здоровья населения Узбекистана позволит не только снизить негативное воздействие окружающей среды, но и создать основы для устойчивого экологического развития Узбекистана, повысить качество жизни населения и сохранить природные ресурсы для будущих поколений. Важным условием успеха является комплексный подход, который объединяет государственные органы, науку, медицину и общество в общем стремлении к экологической безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Hygienic Aspects Of Sustainable Development Of Greenhouse Crop Production in Uzbekistan — вопросы гигиены в сельском хозяйстве, использование пестицидов и др. (jneonatalsurg.com).

2. Analysis of The Negative Effects of Environmental Factors on The Body of Adolescent Children in Uzbekistan — воздействие экологических факторов на подростков. (museonaturalistico.it).

3. Problems of Maintaining Public Health, Improving Medical Culture, and Improving the Socio-Ecological Situation in Uzbekistan — более социально-медицинский подход. (ojs.journalsdg.org).

4. Абдурахманов, М. Х., & Султанов, Н. Т. (2021). Экологические про-

блемы и их решение в Узбекистане. «Экология и промышленность Узбекистана», №3, 45-53.

5. Байзода, Ш. Б. (2019). Водные ресурсы и их рациональное использование в условиях засушливого климата. «Журнал природных ресурсов Центральной Азии», 12(4), 67-75.

6. Иванова, Е. В. (2020). Загрязнение почв в аграрном секторе Узбекистана: причины и пути решения. «Агроэкология», 8(2), 101-110.

REZYUME
O'ZBEKISTONNING BARQAROR RIVOJLANISHI SHAROITIDA EKOLOGIYA MUAMMOLARI VA ULARNING YECHIMLARI

Abujabbarova Umida Mashrukovna, Sobirjonov Abdusamad Zoxidovich, Latipova Kamila Dalimbekovna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent

abdusamad.sobirjonov@gmail.com

Kalit so'zlar: *Ekologik xavfsizlik, O'zbekiston, suv ifloslanishi, tibbiyot, havo ifloslanishi, iqlim o'zgarishi, barqaror rivojlanish, atrof-muhitni muhofaza qilish, ekologiya, monitoring, ovqatlanish.*

Ushbu maqolada O'zbekistondagi suv resurslarining kamayishi va ifloslanishi, tuproq degradatsiyasi, havoning ifloslanishi va chiqindilar bilan bog'liq asosiy ekologik muammolar hamda iqlim o'zgarishining ta'siri ko'rib chiqiladi. Maqolada statistik ma'lumotlardan foydalangan holda asosiy ekologik muammolar - havo va suvning ifloslanishi, erlarning tanazzulga uchrashi va cho'llanish va ularning aholi salomatligiga ta'siri tahlil qilinadi. Shuningdek, u barqaror rivojlanish milliy strategiyasi doirasida aholi salomatligini yaxshilash bo'yicha tibbiy tavsiyalar va ekologik muammolarni hal qilish yo'llarini taqdim etadi.

SUMMARY
ENVIRONMENTAL ISSUES AND THEIR SOLUTIONS IN THE CONTEXT OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT OF UZBEKISTAN

Abujabbarova Umida Mashrukovna, Sobirjonov Abdusamad Zoxidovich, Latipova Kamila Dalimbekovna

Tashkent state medical university, Tashkent

abdusamad.sobirjonov@gmail.com

Keywords: *Environmental safety, Uzbekistan, water pollution, medicine, air pollution, climate change, sustainable development, environmental protection, ecology, monitoring, nutrition.*

This article examines the main environmental problems in Uzbekistan related to water resource depletion and pollution, soil degradation, air pollution, and waste, as well as the impact of climate change. The article analyzes the main environmental issues-air and water pollution, land degradation, and desertification-and their impact on public health using statistical data. It also presents medical recommendations for improving public health and ways to address environmental issues within the framework of the national sustainable development strategy.

УДК: 618.11-006.6

АЁЛЛАРДА ОВУЛЯТОР ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШЛАРИ: РЕТРОСПЕКТИВ ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ

Абраева Нақшидил Нуриддиновна, Шукуров Фархад Ишкулович, Насриддинова Гулхаё Баходировна

Тошкент давлат тиббиёт университети
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *аёллар, овулятор дисфункция, бачадондан аномал қон кетиш, ретроспектив таҳлил, хавф омиллари, репродуктив функция.*

Мақолада овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш (БАҚК-О) ҳолатлари ретроспектив таҳлил қилинди. Тадқиқот 2021–2022 йилларда 100 нафар репродуктив ёшдаги аёл тиббий ҳужжатлари асосида олиб борилди. Натижаларга кўра, БАҚК ҳолатлари ичида овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишлар 34% ни ташкил этди ва асосан 26–41 ёшли аёлларда қайд этилди. Асосий хавф омиллари сифатида стресс, эндокрин бузилишлар ва семириш аниқланди. Беморларда менструал циклнинг номунтазамлиги, кўп қон йўқотиш, анемия ва дисменорея кўп учради. Даволашда гемостатик ва гормонал терапия асосий йўналишлар бўлиб, самарадорлик 58,8% ҳолатда қайд этилди. Бироқ рецидив ҳолатлари 26,5% аёлларда кузатилди. Ушбу натижалар индивидуаллаштирилган, патогенетик асосланган терапия зарурлигини кўрсатади.

Кириш. Бачадондан аномал қон кетишлар (БАҚК) репродуктив ёшдаги аёлларда энг кўп учрайдиган гинекологик патологиялардан бири ҳисобланади. Турли манбаларга кўра, БАҚК гинекологик касалликлар структурасида 30–35% ни ташкил қилади ва уларнинг ярмига яқини репродуктив ёшда қайд этилади [1,2]. БАҚК нафақат турмуш сифатининг пасайиши, балки камқонлик, иш қобилиятининг сусайиши, психоэмоционал беқарорлик ва репродуктив функциянинг бузилишига олиб келади [3,4]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, БАҚКнинг асосий сабабларидан бири овулятор дисфункциядир [5]. FIGO томонидан 2011 йилда ва қайта кўриб чиқилган 2018 йилда қабул қилинган PALM–COEIN классификацияси БАҚК ҳолатларини органик (PALM: polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy) ва функционал (COEIN: coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic, not yet classified) турларга ажратиб беришни тавсия этган [6,7]. Ушбу таснифда овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал қон кетиш (БАҚК-О) алоҳида клиник тур сифатида белгилаб берилган [8].

Овулятор дисфункция гормонал гомеостазнинг издан чиқиши ва эндометрийдаги циклик ўзгаришларнинг

бузилиши орқали қон кетишлар билан намоён бўлади [9,10]. Бир қатор тадқиқотларда БАҚК-О да қон йўқотиш ҳажмининг кўплиги, қон кетишлар рецидиви ва турмуш сифатининг пасайиши қайд этилган [11,12]. Клиник жиҳатдан БАҚК-О кўпинча менструал цикл номунтазамлиги, меноррагия, полименорея ва дисменорея билан кечади [13]. Бу ҳолатларда қон йўқотиш кўпаяди, камқонлик ривожланади ва ўрта ҳисобда 30–40% аёлларда анемия клиник белгилари кузатилади [14,15]. Шу билан бирга, овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишлар репродуктив функциянинг бузилиши, хусусан бепуштлик ва такрорий ҳомила йўқотиш ҳолатлари билан узвий боғлиқ эканлиги кўрсатган [16,17]. Амалдаги клиник протоколларда асосан гемостатик ва гормонал терапия тавсия этилади. Бироқ, тадқиқотлар кўрсатганидек, мавжуд даволаш усуллари ҳар доим ҳам самарали бўлмайди, беморларнинг 25–30%ида рецидив қон кетиш ҳолатлари кузатилади [18,19]. Бу эса БАҚК-О ни эрта аниқлаш, хавф омилларини баҳолаш ва индивидуаллаштирилган, патогенетик асосланган терапия йўналишларини ишлаб чиқиш зарурлигини англатади [20-22].

Бироқ, мавжуд адабиётларда овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш ҳолатларининг учраш салмоғи, хавф омиллари ва клиник кечиш хусусиятларини маҳаллий популяция шароитида чуқур таҳлил қилувчи ишлар етарли эмас. Шу боис ушбу тадқиқотда илк бор Ўзбекистонда репродуктив ёшдаги аёлларда БАҚК-О ҳолатларининг клиник-эпидемиологик хусусиятлари, хавф омиллари ва даволаш самарадорлиги ретроспектив жиҳатдан ўрганилди. Мазкур янгилик тадқиқотнинг илмий қўшган ҳиссаси сифатида БАҚК-О ни эрта аниқлаш ва индивидуаллаштирилган терапия усулларини ишлаб чиқишда муҳим амалий асос яратади.

Шундай қилиб, мазкур тадқиқотда аёлларда овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш ҳолатларининг учраш салмоғи, хавф омиллари ва клиник кечиши ретроспектив таҳлил қилинди. Бу маълумотлар БАҚК-О патогенезини чуқуррок англашга ва келгусида самарали профилактика-даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга хизмат қилади.

Тадқиқот мақсади аёлларда овулятор дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш ҳолатларининг учраш салмоғи, клиник кечиши ва даволаш самарадорлигини ретроспектив баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Ушбу тадқиқот ретроспектив таҳлил дизайнида олиб борилди. Текширув 2021–2022 йиллар давомида Тошкент шаҳар 9-сон туманлараро перинатал маркази гинекология бўлимига мурожаат қилган ва “бачадондан аномал қон кетиш” (БАҚК) ташхиси қўйилган 100 нафар репродуктив ёшдаги (18–41 ёш) аёлларнинг тиббий ҳужжатлари асосида амалга оширилди. Тадқиқотга фақат репродуктив ёш доирасида бўлган, клиник ва инструментал текширувларда бачадондан қон кетиш ҳолати тасдиқланган ҳамда зарур лаборатор таҳлиллари тўлиқ мавжуд аёллар киритилди. Тадқиқотга киритимаслик мезонлари сифатида ҳомиладорлик ва туғруқдан кейинги қон кетиш ҳолатлари, қон ивиш тизимига боғлиқ патологиялар, оғир соматик

касалликлар ҳамда малигнизация ҳолатлари белгиланди.

Барча беморларда қон кетиш хусусиятлари клиник мезонлар асосида баҳоланди, жумладан менструал цикл даврийлиги, давомийлиги ва қон йўқотиш ҳажми PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart) шкаласи орқали ҳисобланди. Лаборатор текширувлар доирасида гормонал профил аниқланди: фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинловчи гормон (ЛГ), эстрадиол, прогестерон, пролактин ва тиреотроп гормон (ТТГ) кўрсаткичлари стандарт иммунохемилюминесцент усулда баҳоланди. Шунингдек, гемоглобин даражаси камқонликни баҳолаш мақсадида ўлчанди.

Инструментал диагностика сифатида трансвагинал ультратовуш текшируви (УТТ), фолликулометрия, зарурат ҳолларида допплерография қўлланилди. Аниқланган ҳолатлар FIGO (2018) тавсиялари асосида PALM–COEIN классификациясига мувофиқ баҳоланди. Унга кўра, органик сабаблар (полип, миома, эндометриоз, малигнитет) истисно қилингач, овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетиш ҳолатлари БАҚК-О гуруҳига киритилди.

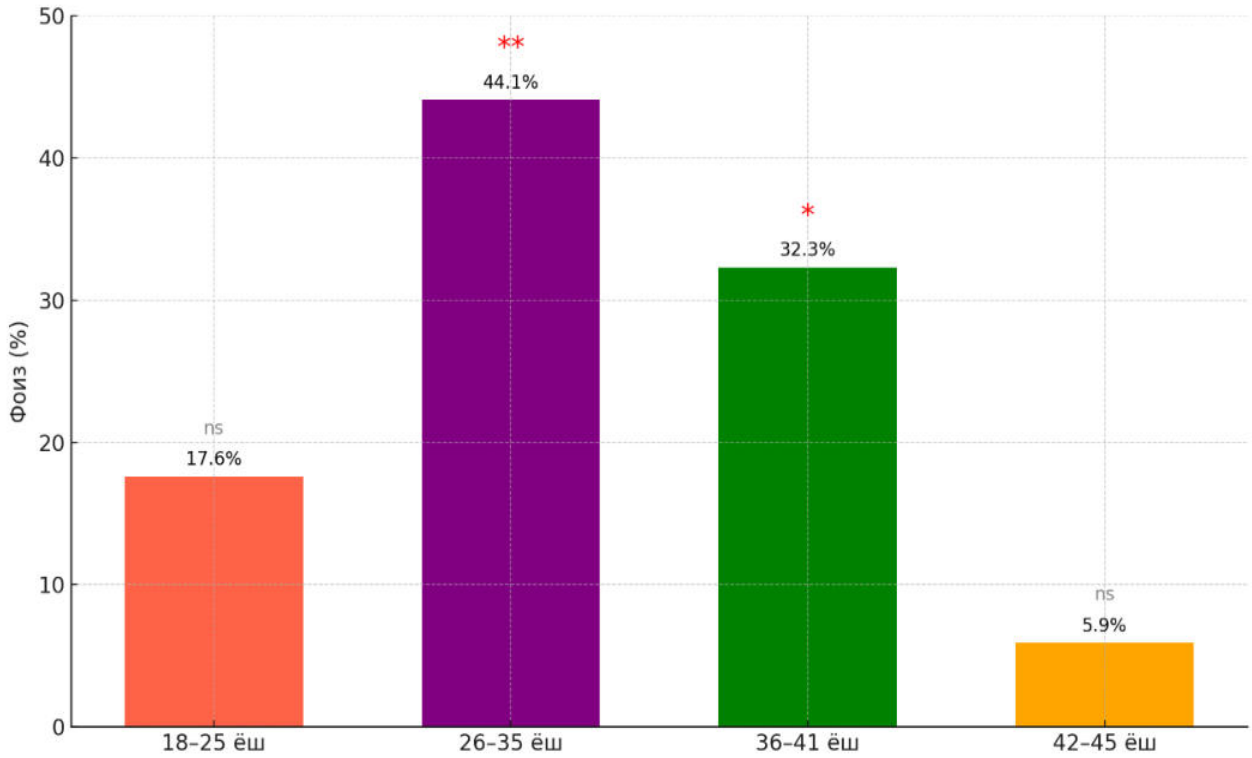
Тадқиқотда аниқланган беморларда ижтимоий-демографик маълумотлар, клиник симптомлар, хавф омиллари, репродуктив функция билан боғлиқ кўрсаткичлар ҳамда қўлланилган даволаш усуллари таҳлил этилди. Даволаш самарадорлиги гемостазга эришиш, қон кетиш рецидиви ва асоратлар қайд этилиши асосида баҳоланди.

Статистик таҳлил SPSS дастури (версия 26.0; IBM, USA) орқали олиб борилди. Хусусиятлар тақсимотига қараб ўртача қийматлар (M±SD) ҳисобланди. Гуруҳлар ўртасида фарқларни баҳолаш учун χ^2 тести, Студентнинг t-тести қўлланилди. Асосий хавф омиллари учун Odds Ratio (OR) ва 95% ишончлилик интервали (CI) аниқланди. Статистик аҳамиятли деб $p<0,05$ қийматлари қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг мухокамаси. Аёлларнинг ўртача ёши 31,4 ± 6,2 йилни ташкил этди. Ёш бўйича тақсимот қуйидагича аниқланди: 18–25 ёшлилар 21 нафар (21,0%), 26–35 ёшлилар 46 нафар (46,0%), 36–41 ёшлилар 25 нафар (25,0%) ва 42–45 ёшлилар 8 нафар (8,0%) ни ташкил этди. Аёлларнинг ижтимоий ҳолати таҳлил қилинганда, 62,0% турмушга чиққан, 21,0% турмушга чиқмаган, 17,0% ажрашган аёллар экани қайд этилди. Маълумот даражаси бўйича 38,0% олий маълумотли, 42,0% ўрта-махсус маълумотли, 20,0% эса умумий ўрта маълумотга эга экани аниқланди. Ижтимоий-иқтисодий ҳолатига кўра, 54,0% беморлар ўзини иқтисодий қийин аҳволда эканини таъкидлаган. Бу кўрсаткич овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишларнинг фақат тиббий эмас, балки ижтимоий аҳамиятга ҳам эга эканини англатади. Текширув усуллари сифатида клиник мезонлар (хайз даврийлиги, давомийлиги, қон йўқотиш ҳажми PBAC шкаласи бўйича), лаборатор таҳлиллар (ФСГ, ЛГ, Эстрадиол, Прогестерон, Пролактин, ТТГ, Hb даражаси) ва инструментал усуллар (трансвагинал УТТ, фолликулометрия, зарурат ҳолларида допплерография) қўлланилди. Беморларда аниқланган бачадондан аномал қон кетиш ҳолатлари FIGO (2018) тавсия-

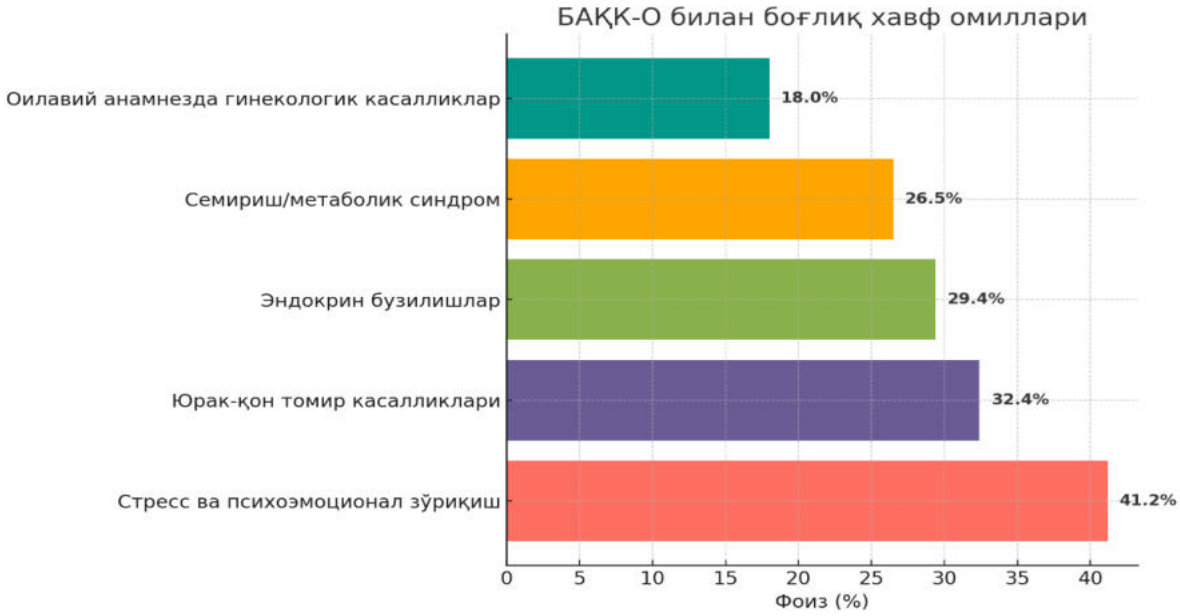
лари асосида PALM-COEIN классификациясига кўра баҳоланди. Органик сабаблар (полип, миома, эндометриоз, малигнитет) истисно қилингач, овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал қон кетиш ҳолатлари БАҚК-О гуруҳига киритилди.

Умумий БАҚК ҳолатлари ичида овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетиш (БАҚК-О) 34 нафар аёлда (34,0%) аниқланди. Ёшга қараб тақсимот қуйидагича бўлди: 18–25 ёшда 6 нафар (17,6%), 26–35 ёшда 15 нафар (44,1%), 36–41 ёшда 11 нафар (32,3%) ва 42–45 ёшда 2 нафар (5,9%). Статистик таҳлилга кўра, овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишлар айниқса 26–41 ёшда кўпроқ учради (χ^2 = 11,4; p<0,01). Бу ҳолат овулятор функциянинг ёшга боғлиқ пасайиши ва эндометрий морфофункцион ўзгаришлари билан изоҳланади (1-расм).



1-расм. **Ретроспектив таҳлил ўтказилган аёлларда БАҚК-О нинг ёшлар кесимида учраш салмоғи,%**

БАҚК-О билан боғлиқ хавф омилларини таҳлилида стресс ва психоэмоционал зўриқиш (41,2%; OR (OR-Odds ratio) =2,15; 95% CI: 1,32–3,48; p<0,01) энг кўп учрайдиган омили сифатида аниқланди. Юрак-қон томир тизими касалликлари (32,4%; OR =1,84; 95% CI: 1,10–3,10; p<0,05) ҳамда эндокрин бузилишлар — гиперпролактинемия ва гипотиреоз (29,4%; OR =1,73; 95% CI: 1,05–2,96; p<0,05) аҳамиятли омиллар қаторига кирди. Шунингдек, семириш ва метаболик синдром (26,5%; OR =1,65; 95% CI: 1,01–2,85; p<0,05) ва оилавий анамнезида гинекологик касалликлар мавжудлиги (18,0%; OR =1,42; 95% CI: 0,95–2,12; p=0,07) қўшимча хавф омиллари сифатида қайд этилди (2-расм).



2-расм. **БАҚК-О ривожланиши хавф омиллари нисбати**

Ушбу омиллар овуляция жараёнининг бузилиши ва эндометрий рецептивлигининг пасайишига олиб келиб, қон кетиш клиник кўринишини оғирлаштириши мумкин. Клиник кечиш хусусиятлари таҳлил қилинганда, овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал бачадон қон кетиши (БАҚК-О) аниқланган аёлларда бир қатор патологик белгилари юқори салмоқда қайд этилди. Энг кўп учрайдиган симптомларидан бири менструал циклнинг номунтазамлиги бўлиб, у беморларнинг 67,6% да кузатилди (23/34 ҳолат; χ^2=9,82; p<0,01). Цикл даврийлигининг бузилиши гормонал гомеостаз ва овулятор функциянинг издан чиқиши билан боғлиқ бўлиб, аёлларда репродуктив саломатликни жиддий равишда издан чиқаради.

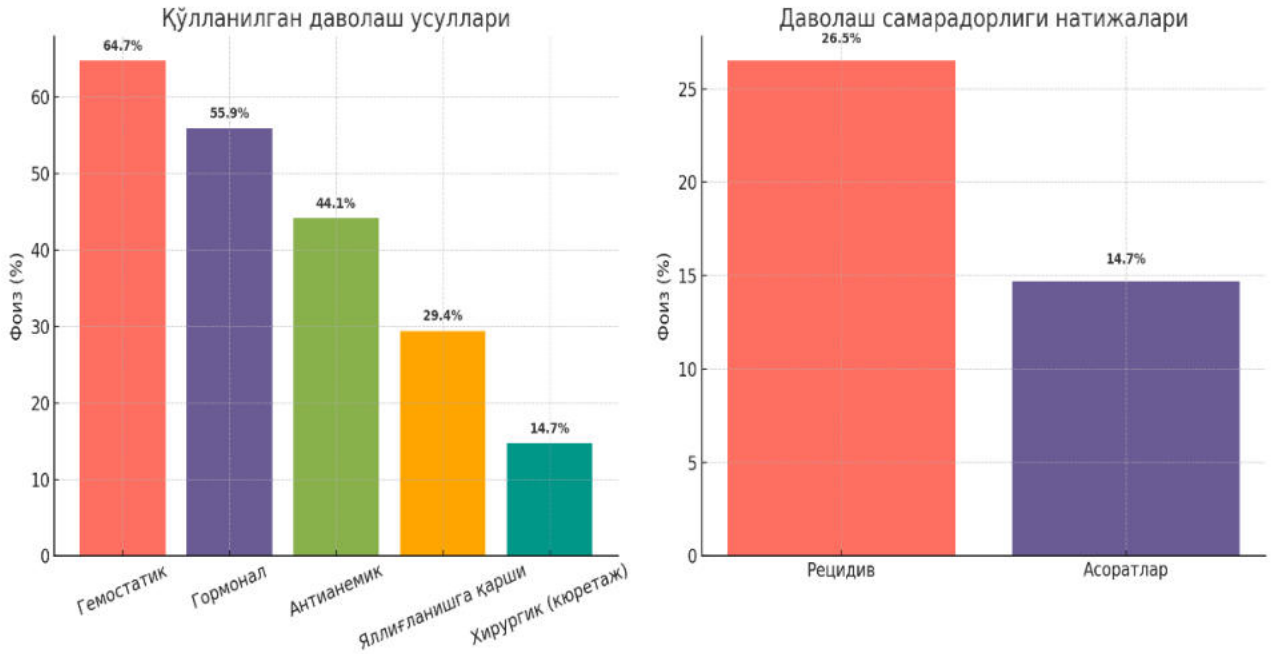
Кейинги муҳим симптом кўп қон йўқотиш бўлиб, у 58,8% беморларда кузатилди (20/34 ҳолат; χ^2=8,41; p<0,01). Бу кўп ҳолларда қон кетишнинг узоқ давом этиши ва эндометрий функционал қатламининг патологик ўзгаришлари билан боғлиқдир. Қон йўқотиш ҳажмининг кўпайиши ўз навбатида камқонлик (анемия) ривожланишига олиб келди. Анемия ва унга хос клиник белгилари, жумладан тез чарчаш, бош айланиши ва умумий қувватсизлик 44,1% беморларда (15/34 ҳолат) қайд этилди; бу кўрсаткич БАҚК-О бўлмаган гуруҳга нисбатан аҳамиятли юқори экани аниқланди (OR=2,12; 95% CI: 1,08–4,16; p<0,05).

Бундан ташқари, аёлларнинг 26,5% да (9/34 ҳолат) дисменорея кузатилди, бу ҳолат турмуш сифатини сезиларли даражада пасайтирган (χ^2=5,37; p<0,05). Овулятор дисфункция ва эндометрий морфофункционал ўзгаришлари билан боғлиқ оғриқ синдроми меҳнат қобилиятига ҳам салбий таъсир кўрсатиши қайд этилди.

Шу билан бирга, 14,7% беморларда (5/34 ҳолат) қон кетишнинг кучайиши ва гемодинамик беқарорлик сабабли шошилинч тиббий ёрдамга мурожаат қилиш зарурати туғилди; бу ҳолатлар клиник жараённинг оғир кечишидан далолат берди ва стационар даволанишга эҳтиёжни кўрсатди.

Умуман, таҳлиллар шуни кўрсатадики, БАҚК-О кўп ҳолларда оғир клиник кечиши, аёлларда турмуш сифатининг пасайиши, жисмоний ва психоэмоционал ҳолатнинг издан чиқиши ҳамда соғлиқ учун жиддий хавфларни келтириб чиқариши билан тавсифланади. Бу эса овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишларни эрта аниқлаш, хавф омилларини баҳолаш ва индивидуаллаштирилган терапия усулларини ишлаб чиқишнинг клиник аҳамиятга эга эканини тасдиқлайди. БАҚК-О аниқланган 34 нафар аёлда репродуктив функция таҳлил қилинди. Натижаларга кўра, 12 нафар (35,3%) аёлда репродуктив функция билан боғлиқ муаммолар қайд этилди. Улардан 8 нафарда (23,5%; χ^2=6,21; p<0,05; OR=2,04; 95% CI: 1,10–3,79) бепуштлик, 4 нафарда (11,8%; χ^2=4,02; p<0,05; OR=1,76; 95% CI: 1,05–2,98) эса такрорий ҳомила йўқотиш ҳолатлари кузатилди. Қолган 10 нафар (29,4%) аёлда репродуктив қобилият клиник жиҳатдан сақланган ҳолда қолди. Умуман, олинган маълумотлар овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал бачадон қон кетишлари фақат менструал функциянинг бузилиши билан чекланиб қолмай, балки репродуктив функциянинг ҳам жиддий издан чиқишига сабаб бўлишини тасдиқлайди. Текширилган беморларда бепуштлик 23,5% ҳолатда (χ^2=6,21; p<0,05; OR=2,04; 95% CI: 1,10–3,79), такрорий ҳомила йўқотиш эса 11,8% ҳолатда (χ^2=4,02; p<0,05; OR=1,76; 95% CI: 1,05–2,98) қайд этилгани ушбу патологиянинг клиник аҳамиятини янада оширади. Бу кўрсаткичлар овулятор дисфункциянинг нafақат гормонал, балки эндометрий морфофункционал ўзгаришлар орқали ҳам репродуктив саломатликка салбий таъсирини очиқ кўрсатади. Шу боис аёлларда комплекс текширув ўтказиш, гормонал ва морфологик ҳолатни чуқур баҳолаш, хавф омилларини эрта аниқлаш ҳамда индивидуаллаштирилган профилактика-даволаш чораларини жорий этиш клиник амалиётда долзарб вазифа сифатида намоён бўлади. Жами 34 нафар овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал бачадон қон кетиши (БАҚК-О) аниқланган аёлларда қўлланилган даволаш усуллари таҳлил қилинди. Энг кўп қўлланилган терапевтик йўналишлар қуйидагилардан иборат бўлди: гемостатик воситалар — 22 нафар (64,7%), гормонал терапия — 19 нафар (55,9%), антианемик (темир препаратлари) — 15 нафар (44,1%). Шу билан бирга, 10 нафар (29,4%) беморда яллиғланишга қарши даволаш, 5 нафар (14,7%) ҳолатда эса хирургик усул (кюретаж) қўлланилди. Бу маълумотлар кўпчилик ҳолатларда комплекс терапия тактикаси танланганини кўрсатди.

Олинган натижаларга кўра, даволашнинг нисбатан самаралилиги 58,8% беморларда қайд этилди (20/34). Бироқ қарийиб учдан бир қисмида — 26,5% беморларда рецидив ҳолатлари кузатилди (χ^2=7,12; p<0,05; OR=1,94; 95% CI: 1,06–3,54), 14,7% беморларда эса асоратлар ривожланди. Ушбу кўрсаткичлар амалдаги даволаш протоколларининг чекланганлигини акс эттиради ҳамда овулятор дисфункция билан боғлиқ қон кетишларда янги, самарали ва патогенетик асосланган даволаш йўналишларини ишлаб чиқиш зарурлигини тасдиқлайди (3-расм).



3-расм. **Ретроспектив тахлил натижаларига кўра БАҚК-О олган даволаш хажми ва самарадорлиги натижалари**

Хулоса. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, овулятор дисфункция билан боғлиқ аномал бачадон қон кетиш ҳолатлари 34% ни ташкил этди ва асосан 26–41 ёшда кузатилди. Улар кўп қон йўқотиш, анемия, менструал ва репродуктив функция бузилишлари (бепуштлик, такрорий ҳомила йўқотиш) билан кечди. Хавф омиллари сифатида стресс, эндокрин бузилишлар ва семириш етакчи аҳамиятга эга бўлди. Даволашда гормонал ва патогенетик асосланган комплекс терапия самарали деб топилди, бироқ рецидив ҳолатлар мавжудлигидан келиб чиқиб, индивидуаллаштирилган янги терапевтик ёндашувлар зарурлиги тасдиқланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия // Проблемы репродукции. – 2021. – Т.27, №1. – С. 39–45.

2. Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Петренко Н.В., Демина О.А. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – 11(S). – С. 36–41.

3. Дели А.Д., Каспарова А.Э., Литовченко О.Г., Шелудько В.С. Психогенные стресс-зависимые факторы и механизмы формирования нарушений менструальной функции // Вестник СурГУ. – 2023. – Т.16, №1. – С. 64–73.

4. Дикке Г.Б. Терапевтическая тактика при нарушениях менструаль-

ного цикла, вызванных овуляторной дисфункцией // Медицинский совет. – 2018. – №13. – С. 40–44.

5. Дубровина С.О., Киревнина Л.В., Лесной М.Н. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. – 2021. – №1. – С. 170–177.

6. Енькова Е.В., Киселева Е.В., Хоперская О.В., Хатунцев А.В., Тюрина И.Д. Аномальные маточные кровотечения: этиология и патогенез (описательный обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т.8, №3. – С. 365–381.

7. Каримова Г.С. Лечение аномальных маточных кровотечений: консервативные и хирургические методы // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т.4, №10. – С. 155–159.

8. Никитина Т.И., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Мухамедзянова В.М. Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение классификации PALM-COEIN // Фарматека. – 2016. – №3. – С. 47–50.

9. Соловьева А.В., Чегус Л.А. Аномальные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста и пременопаузе // Акушерство и гинекология. – 2020. – №8. – С. 29–38.

10. Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Эфендиева З.Н., Думановская М.Р., Асатурова А.В. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения // Гинекология. – 2018. – Т.20, №2. – С. 14–17.

11. Achanna K.S., Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding // Med J Malaysia. – 2022. – Vol.77, No.3. – P. 374–383.

12. ACOG Committee Opinion No. 785. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding // Obstet Gynecol. – 2023. – Vol.141, No.1. – P. 228.

13. Brun J.L., Plu-Bureau G., Huchon C., et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French College (CNGOF) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. – Vol.288. – P. 90–107.

14. Bradley L.D., Gueye N.A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.214(1). – P. 31–44.

15. Cheong Y., Cameron I.T., Critchley H.O.D. Abnormal uterine bleeding // Br Med Bull. – 2017. – Vol.123(1). – P. 103–114.

16. Chodankar R., Critchley H.O.D. Biomarkers in abnormal uterine bleeding // Biol Reprod. – 2019. – Vol.101(6). – P. 1155–1166.

17. Committee on Practice Bulletins — Gynecology. Practice bulletin No.128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // Obstet Gynecol. – 2012. – Vol.120(1). – P. 197–206.

18. Jain V., Munro M.G., Critchley H.O.D. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2 // Int J Gynaecol Obstet. – 2023. – Vol.162 (Suppl 2). – P. 29–42.

19. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., Fraser I.S.; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women // Int J Gynaecol Obstet. – 2011. – Vol.113(1). – P. 3–13.

20. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for abnormal uterine bleeding: 2018 revisions // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. – Vol.143(3). – P. 393–408.

21. Singh K., Agarwal C., Pujani M., Raychaudhuri S., Sharma N., Chauhan V., et al. A Clinicopathological Correlation of FIGO PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: Indian Scenario // J Midlife Health. – 2019. – Vol.10(3). – P. 147–152.

22. Vitale S.G., Della Corte L., Ciebiera M., Carugno J., Riemma G., Lasmar R.B., et al. Hysteroscopic endometrial ablation: indications and techniques in abnormal uterine bleeding // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol.13(3). – P. 798.

РЕЗЮМЕ
АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

Абраева Нақшидил Нуриддиновна, Шукуров Фархад Ишкулович, Насриддинова Гулхаё Баходировна.

Ташкентский государственный медицинский университет
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *женщины, овуляторная дисфункция, аномальные маточные кровотечения, ретроспективный анализ, факторы риска, репродуктивная функция.*

В статье представлены результаты ретроспективного анализа аномальных маточных кровотечений (АМК), связанных с овуляторной дисфункцией (АМК-О). Исследование проведено на основе медицинских карт 100 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в гинекологическое отделение в 2021–2022 годах. Установлено, что доля АМК-О составила 34%, чаще встречаясь в возрасте 26–41 года. К ведущим факторам риска относились стресс, эндокринные нарушения и ожирение. Основными клиническими проявлениями были нерегулярный менструальный цикл, обильная кровопотеря, анемия и дисменорея. Наиболее часто применялись гемостатическая и гормональная терапия, эффективность которых составила 58,8%, при этом рецидив кровотечений отмечен у 26,5% женщин. Полученные данные подчеркивают необходимость разработки индивидуализированных и патогенетически обоснованных подходов к терапии АМК-О.

SUMMARY
ABNORMAL UTERINE BLEEDING ASSOCIATED WITH OVULATORY DYSFUNCTION IN WOMEN: RESULTS OF A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Abraeva Nakshidil Nuriddinovna, Shukurov Farhad Ishkulovich, Nasriddinova Gulkhayo Bakhodirovna

Tashkent State Medical University
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *women, ovulatory dysfunction, abnormal uterine bleeding, retrospective analysis, risk factors, reproductive function.*

This article presents the results of a retrospective analysis of abnormal uterine bleeding (AUB) associated with ovulatory dysfunction (AUB-O). The study was conducted using medical records of 100 reproductive-aged women who were admitted to a gynecology department during 2021–2022. Findings showed that ovulatory dysfunction-related AUB accounted for 34% of all cases, predominantly in women aged 26–41 years. Major risk factors included stress, endocrine disorders, and obesity. The most common clinical manifestations were irregular menstrual cycles, heavy blood loss, anemia, and dysmenorrhea. Hemostatic and hormonal therapy were the main treatment strategies, with an overall effectiveness of 58.8%; however, recurrence was observed in 26.5% of cases. These results highlight the need for individualized, pathogenetically based therapeutic approaches for managing AUB-O.

УДК 616.24-002.2-053.2:615.37

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКА В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Абророва Барно Тохир кизи, Алиева Нигора Рустамовна, Кадирова Гулчехра Ганиевна

Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Ташкент, Узбекистан
barnoooab@gmail.com

Ключевые слова: *внебольничная пневмония (ВП), пробиотик Lactobacillus LGG, секреторный иммуноглобулин А (sIgA), микробиота.*

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди детей раннего возраста. По данным ВОЗ, ежегодно более 800 тысяч детей в возрасте до 5 лет умирают от пневмонии [4]. ВП развивается в результате сложных взаимодействий между иммунным ответом макроорганизма, микробиотой дыхательных путей и патогенами, связанными с ВП. Конкурентные взаимодействия между бактериями микробиоты верхних дыхательных путей влияют на то, какие патогены могут колонизировать дыхательные пути и потенциально способствовать патогенезу ВП. А также, бактерии в микробиоте верхних и нижних дыхательных путей могут влиять на иммунные ответы пациента и вирулентность патогенов ВП [11]. Поэтому, импринтинг микробиоты в первые месяцы жизни играет важную роль в развитии сбалансированной иммунной системы, которая может адекватно бороться с инфекции. Как уже упоминалось ранее, считается, что это так называемое «окно возможностей» формирует иммунную систему младенцев и маленьких детей, что может иметь последствия для здоровья, которые могут распространяться далеко во взрослом возрасте [2,3,5].

На фоне активного внедрения антибактериальной терапии возрастает устойчивость микрофлоры, нарушается её физиологическое равновесие, особенно в условиях раннего детского возраста, когда формирование иммунной системы только начинается. Исследования последних лет подтверждают, что тяжесть течения респираторных инфекций у детей тесно связана с качественным и количественным составом орофарингеальной микробиоты [9,1].

При этом изменения микрофлоры могут оказывать влияние как на клиническую симптоматику, так и на иммунный ответ организма, включая уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA) [6,7].

sIgA выполняет функцию неспецифической защиты в иммунной си-

стеме слизистых: предотвращает проникновение патогенов, блокируя их на уровне слизистых. Кроме того, sIgA помогает поддерживать микробиальный баланс в слизистых оболочках, покрывая как патогенные, так и комменсальные микроорганизмы, участвуя в реакциях как Т-клеткозависимых, так и независимых. Это позволяет одновременно защищать от инфекций и формировать толерантность к не патогенным штаммам микробиоты [8,12].

В связи с этим актуальной становится задача разработки алгоритма ведения детей раннего возраста с внебольничной пневмонией с возможностью её коррекции иммунитета с помощью современных пробиотических средств.

Целью данного исследования является введения детей раннего возраста с внебольничной пневмонией в аспекте иммунных показателей и клинико-лабораторных показателей с применением пробиотика.

Материалы и методы исследования. Настоящая работа выполнена в 1 Городской клинической детской больнице в период 2023-2024 гг., в зимне-осенний период.

Для выполнения данного исследования было проведено изучение клинико-функциональных особенностей внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с применением общеклинических, инструментальных, иммунологических, микробиологических и статистических методов исследования. Под наблюдением находилось 82 пациентов стационара.

При обследовании пациентов использовались: общеклинические методы исследования (детальный сбор жалоб; анамнеза: болезни и жизни, течения беременности, родов, характер вскармливания, наличие осложнений в неонатальном периоде, гестационный возраст при рождении, наличие преморбидного фона, генетическую предрасположенность к каким-либо патологиям, аллергологический анамнез, факторы окружающей среды, история вакцинации и т.д.; физикальное обследование: общее состояние детей с оценкой клинической симптоматики при госпитализации, которые вводили в индивидуальную карту каждого исследуемого; клинический анализ крови с лейкоцитограммой; биохимический анализ крови; общий анализ мочи и кала. Из инструментальных методов исследования было проведено рентгенография органов грудной клетки. Иммунологический и иммуноферментный анализ включал оценку популяций и субпопуляций лимфоцитов; определение методом ИФА уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, ЦИК) в сыворотке крови; определение методом ИФА в слюне sIgA.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=39): со среднетяжелой внебольничной пневмонией получали стандартную терапию, включающую антибактериальные препараты по протоколу, жаропонижающие средства, ингаляции и инфузионную терапию при необходимости. 2-я группа (n=43): со среднетяжелой внебольничной пневмонией принимали на фоне стандартной терапии, дополнительно пробиотик Lactobacillus rhamnosus GG в каплях (по 5 капель в сутки, содержащих 10^9 КОЕ LGG, перорально, в течение 10 дней).

До начала лечения и на 10-е сутки

терапии у всех пациентов проводилась оценка уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в образцах слюны с использованием иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты исследования. Нами было обследованы 82 детей в возрасте от 0 до 3 лет с внебольничной пневмонией. Контрольную группу составили 10 практически здоровые дети. На результаты лечения и клиническое течение ВП оказывает влияние госпитализация и оказание врачебной помощи своевременно. Следовательно, при рассмотрении сроков госпитализации среди наших больных было выявлено различные сроки госпитализации и лечения от начала заболевания. Анализ данной ситуации показал, что больные дети с ВП в основном поступали на 2-5 день заболевания (85,43%).

Анализ основных клинических симптомов (рисунок 1) среди 82 детей ВП выявили повышение температуры более чем у трети больных (89,02%), отражающее выраженность воспаления. Кашель наблюдался у всех пациентов (100%).

Рис.1. **Характеристика распространенных симптомов ВП.**

Одышка значительно чаще наблюдалось при среднетяжёлом течении в 67,07%, втяжение межрёберных промежутков с наблюдалось в 41,46% случаев. Признак бронхиального поражения – хрипы более выражены были у третьих больных (75,60%). Тревожный признак гипоксемии - цианоз носогубного треугольника встречался всего лишь у одной пятой больных при среднетяжёлом течении ВП (14,63%). Отказ от еды и/или снижение аппетита связанный с тяжестью состояния и нарушением дыхания наблюдался более чем у более половины больных ВП (56,09%). Нарушение сна и/или беспокойство, обусловленное выраженной интоксикацией и гипоксией, отмечался почти у половины больных среднетяжёлой степени ВП (47,65%).

Исходя из вышесказанного, при средней тяжести ВП усиливается выраженность почти всех симптомов, особенно: втяжений, одышки, цианоза, отказа от еды. Эти данные подчёркивают важность ранней стратификации по тяжести заболевания и активного мониторинга дыхательной функции. Особое внимание должно уделяться детям с признаками цианоза и втяжений, поскольку это маркеры дыхательной недостаточности.

Анализ данных иммунологического спектра крови среди детей с среднетяжелой степени ВП представлен в таблице №2.

Для пневмонии среднетяжёлого течения по показателям иммунного статуса имеются ряд изменений. При ВП средней тяжести наблюдали умеренное снижение IgG на фоне незначительного снижения IgA. Секреторный IgA при этой пневмонии оставался относительно ближе к нормальному уровню. При пневмонии у детей наблюдался дисбаланс гуморального иммунитета, что проявлялось незначительным усилением системного звена (гипергаммаглобулинемия IgG/IgM) и угнетением местного иммунитета (дефицит IgA).

Таблица 2

Значение (уровни) иммуноглобулинов у детей с среднетяжелой ВП

Показатель	Лёгк./ср. ВП
IgA, г/л	0,34
IgM, г/л	1,24
IgG, г/л	7,2
секреторный IgA, г/л	0,24
ЦИК, усл. ед.	65,4
CD3+ (абс. ×10^9/л)	1,9
CD4+ (абс. ×10^9/л)	1,1
CD8+ (абс. ×10^9/л)	0,9
CD4/CD8 индекс	1,5
CD19+ (абс. ×10^9/л)	1,8

Это подтверждает клиническую значимость иммунного ответа: недостаток секреторного IgA и связанное с ним снижение локальной защиты дыхательных путей могут способствовать утяжелению инфекции, а повышение IgM и ЦИК отражает активную борьбу иммунной системы с патогеном.

Анализ уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне у детей до 3 лет с внебольничной пневмонией среднетяжёлой степени тяжести sIgA находился в пределах нормы, что свидетельствует о частично сохранённом мукозальном иммунитете, способном контролировать инфекционный процесс на слизистых оболочках. Анализ sIgA может использоваться как биомаркер тяжести заболевания. Его снижение ассоциировано с более тяжёлым и длительным течением ВП. Поддержка локального иммунитета (в т.ч. пробиотики, витамины, иммуномодуляторы) — может быть перспективной стратегией для улучшения клинических исходов.

Анализ основных популяций лимфоцитов (Т- и В-клеток) показали достоверное уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов всех основных субпопуляций во время пневмонии, сопровождающаяся снижением CD3+ и CD4+. Количество В-лимфоцитов сопровождается стойким увеличением CD19+ клеток по сравнению с нормой. При относительно нетяжелой ВП у детей происходит дисбаланс иммунного ответа. Снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) и индекса CD4/CD8 указывает на потребление или перераспределение этих клеток в очаг инфекции и возможно транзиторное угнетение клеточного звена иммунитета. Одновременно повышенное содержание CD19+ В-лимфоцитов и циркулирующих иммунных комплексов отражает активацию гуморального иммунитета в ответ на возбудителя.

Таблица 3.

Иммунологические показатели у детей с легкой/средней степенью внебольничной пневмонии (медианные значения)

Показатель	Традиц. терапия (до)	Традиц. терапия (после)	Терапия + LGG (до)	Терапия + LGG (после)
IgA, г/л	0,34	0,40	0,33	0,51*
IgM, г/л	1,24	0,97	1,23	0,95
IgG, г/л	7,2	6,7	7,1	6,3
секреторный IgA, г/л	0,24	0,27	0,23	0,30
ЦИК, усл. ед.	64,9	74,1	65,4	79,3*
CD3+ (абс. ×10^9/л)	1,9	2,5	1,85	3,0*
CD4+ (абс. ×10^9/л)	1,17	1,3	1,11	1,6
CD8+ (абс. ×10^9/л)	0,9	0,8	0,89	0,7
CD4/CD8 индекс	1,5	1,1	1,49	1,0
CD19+ (абс. 10^9/л)	1,8	1,3	1,79	1,2*

Примечание: *Достоверность различий между группами ВП средней степени тяжести в зависимости от терапии – традиционная терапия и традиционная терапия+ LGG.*

В группе (среднетяжелой, обычная терапия) после лечения наблюдалось умеренное повышение уровней IgA, IgM, IgG и снижение ЦИК, и повышение sIgA. При добавлении LGG (группа 2) иммунный ответ был более выраженным: уровни IgA, IgM, IgG после лечения повысились заметнее, а также и в отношении концентрации sIgA, демонстрируя усиление мукозального иммунитета. Данные соответствуют описанию иммуномодулирующих эффектов LGG: этот штамм стимулирует выработку IgA, IgG и IgM и способствует повышению sIgA. Повышенное sIgA в группе 2 отражает укрепление местного барьера слизистой оболочки дыхательных путей за счет пробиотика.

Выводы. Таким образом, при среднетяжелой ВП исходные гуморальные показатели снижены (ниже IgA/IgM/IgG, выше ЦИК), что отражает большую степень системной активации и «истощения» иммунной системы. После терапии в обеих группах иммунный статус улучшился, но прирост показателей более заметен при использовании пробиотика LGG. LGG усилил восстановление IgA, IgM, IgG и особенно стимулирав sIgA – ключевой компонент слизистого иммунитета. Таким образом, тяжесть ВП и пробиотическая терапия оказывают значительное влияние на динамику иммунологических показателей, пробиотик способствует ускоренному восстановлению нормального иммунного профиля и укреплению слизистой защиты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brambilla I, Delle Cave F, Guarracino C, De Filippo M, Votto M, Licari A, Pistone C, Tondina E. Obesity and COVID-19 in children and adolescents: a double pandemic. Acta Biomed. 2022 Jun 6;93(S3):e2022195. doi: 10.23750/abm.v93iS3.13075. PMID: 35666114; PMCID: PMC9494180.

2. de Steenhuijsen Piters WAA, Binkowska J, Bogaert D. Early life micro-biota and respiratory tract infections. Cell Host Microbe 2020; 28:223–232.

3. Hasegawa, K., & Camargo, C. A., Jr (2015). Airway microbiota and acute respiratory infection in children. Expert review of clinical immunology, 11(7), 789–792. https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1045417

4. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.

5. Koenen, M. H., de Steenhuijsen Piters, W. A. A., de Jonge, M. I., Langereis, J. D., Nierkens, S., Chu, M. L. J. N., van der Woude, R., de Vries, R. P., Sanders, E. A. M., Bogaert, D., van der Vries, E., Boes, M., & Verhagen, L. M. (2024). Salivary polyreactive antibodies and Haemophilus influenzae are associated with respiratory infection severity in young children with recurrent respiratory infections. The European respiratory journal, 64(4), 2400317.

6. Koenen, M.H., de Steenhuijsen Piters, W. A.A., Bogaert, D., & Verhagen, L.M. (2022). The microbiota in respiratory tract infections: from association to intervention. Current opinion in infectious diseases, 35(3), 215–222. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000826.

7. Li, Y., Jin, L., & Chen, T. (2020).

The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. BioMed research international, 2020, 2032057. https://doi.org/ 10.1155/2020/2032057

8. Liu Y., Chen Y., Liao H., Sun S., Zhang X., Xie L., Liu H. *Research progress on the application of Lacticaseibacillus rhamnosus GG in pediatric respiratory diseases.* Front Nutr. 2025. (Epub ahead of print)

9. Long H., He G., He J., Du T.F., Feng P., Zhu C. *The protective effect and immunomodulatory ability of orally administered Lacticaseibacillus rhamnosus GG against Mycoplasma pneumoniae infection in mice.* PLoS ONE. 2024;19(10): e0312318.

10. Niederman M.S. *Pneumonia: community-acquired pneumonia, bacterial and other common pathogens.* Infect Dis Clin North Am. 2020;34(4):531–551.

11. Pettigrew, M. M., Gent, J. F., Kong, Y., Wade, M., Gansebom, S., Bramley, A. M., Jain, S., Arnold, S. L., & McCullers, J. A. (2016). Association of sputum microbiota profiles with severity of community-acquired pneumonia in children. BMC infectious diseases, 16, 317. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1670-4.

12. Suzuki T., Ainai A., Hasegawa H. Functional and structural characteristics of secretory IgA antibodies elicited by mucosal vaccines against influenza virus. Vaccine. 2017;35(39):5297–5302. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.093.

SUMMARY
USE OF PROBIOTIC IN COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Abrorova Barno Tokhir kizi, Alieva Nigora Rustamovna, Kadirova Gulchekhra Ganievna

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan
barnoooab@gmail.com

Keywords: community-acquired pneumonia (CAP), probiotic Lactobacillus rhamnosus GG, secretory immunoglobulin A (sIgA), microbiota.

Community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the leading causes of morbidity and mortality among young children. The development of CAP is due to complex interactions between the body's immune response, respiratory microbiota and pathogenic microorganisms. Disruption of the microbial balance at an early age, especially against the background of antibacterial therapy, can affect the clinical course of the disease, the level of secretory immunoglobulin A (sIgA) and the overall effectiveness of immune protection. The probiotic Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) is considered one of the promising options for immunocorrection in young children with CAP. The aim of the study was to investigate the features of the management of young children with community-acquired pneumonia in terms of clinical and laboratory parameters and immune response, including the level of sIgA, using the probiotic Lactobacillus rhamnosus GG.

REZUME
KASALXONADAN TASHQARI ZOTILJAMNI KOMPLEKS DAVOLASHDA PROBIOTIKLARDAN FOYDALANISH

Abrorova Barno Toxir qizi, Alieva Nigora Rustamovna, Kadirova Gulchexra Ganiyevna

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti, Toshkent, O'zbekiston
barnoooab@gmail.com

Kalit so'zlar: kasalxonadan tshqari zotiljam (KTZ), probiotik Lactobacillus rhamnosus GG, sekretor immunoglobulin A (sIgA), mikrobiota.

Kasalxonadan tshqari zotiljam yosh bolalar o'rtasida kasallanish va o'limning asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. KTZ ning rivojlanishi organizmning immunitet reaktsiyasi, nafas olish mikrobiotasi va patogen mikroorganizmlar o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirga bog'liq. Erta yoshda mikrobial muvozanatning buzilishi, ayniqsa antibakterial terapiya fonida, kasallikning klinik kechishiga, sekretor immunoglobulin A (sIgA) darajasiga va immunitetni himoya qilishning umumiy samaradorligiga ta'sir qilishi mumkin. Probiotik Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) KTZ bilan kasallangan yosh bolalarda immunokorreksiyaning istiqbolli variantlaridan biri hisoblanadi. Tadqiqotning maqsadi probiotik LGG yordamida klinik va laboratoriya parametrlari va immun reaktsiyasi, shu jumladan sIgA darajasi nuqtai nazaridan jamiyat tomonidan orttirilgan pnevmoniya bilan og'rigan yosh bolalarni boshqarish xususiyatlarini o'rganish edi.

УДК: 616-053.3+616-006:616-003.822,

ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕН ARG72PRO ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ

Авезов Нодиржон Шахриқулович[1,2],
Қодирова Дилбар Абдуллаевна[2], Усмонова Шахноза Тохиржоновна[4],
Бобоев Қодиржон Тўхтабоевич[3]

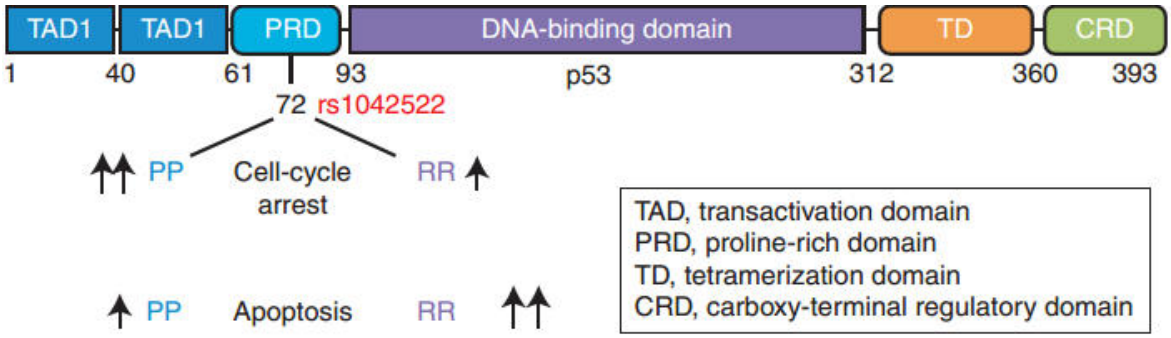
[1]ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти.,
[2]Тошкент фармацевтика институти.,[3]ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази.,
[4]Тошкент педиатрия тиббиёт институти
nodir-ibh@mail.ru

Онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизми ва кўкрак бези саратони ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқлик кўплаб мамлакатларда ва турли этник гуруҳларда ўрганилган. Бироқ, кўкрак бези саратони ривожланишида онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизмининг ўзбек аёлларига таъсири бўйича ҳеч қандай тадқиқотлар ўтказилмаган. Ушбу мақолада биринчи марта TP53 ген Arg72Pro полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар частотаси таҳлили 207 нафар ўзбекистонлик аёлларда ўтказилди. Тадқиқотнинг мақсади онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизмининг аллел ва генотиплар частотасини таҳлил қилиш ва ўзбек аёлларида кўкрак бези саратони концерогенезидаги аҳамиятини баҳолаш. Тадқиқотнинг усуллари ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан "АмплиПрайм Рибо-преп" ва "Diatom ™ DNA Prep 100" тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 спектрофотометр ёрдамида текширилди. Онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмнинг Синтол генетик тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ текширилди. Полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) Rotor-Gene Q амплификаторида амалга оширилди. Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, TP53 ген Arg72Pro полиморфизми кўкрак бези саратони ривожланишида муҳим аҳамиятга эга, бу унинг кўкрак бези саратони концерогенезида иштирок этишини кўрсатади. Онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизмининг минор аллели 72Pro кўкрак бези саратони билан оғриган беморларда 22,5% ва назорат гуруҳидаги аёлларда 16,8% ни ташкил қилади. Ушбу полиморфизмнинг 72Pro аллели кўкрак бези саратони ривожланишида нисбий хавф ва эҳтимоллик нисбати (χ^2=2,1; p=0,1; RR=1,3; 95% CI: 0,90-1,98; OR=1,4; 95% CI:0,88-2,34) билан боғлиқлиги аниқланди. Шундай қилиб, минор 72Pro аллели кўкрак бези саратони билан касалланиш эҳтимолли-

гини 1.4 баробар ва нисбий хавфини 1.3 маротоба оширади. Хулоса қилиб айтишимиз мумкинки, онкосупрессор TP53 генининг ушбу Arg72Pro полиморфизми кўкрак бези саратони прогнози учун генетик маркёрлардан бири сифатида қўллаш мумкин.

Калит сўзлар: Ўзбек аёллари, онкосупрессор TP53 ген, бир нуклеотидли полиморфизм, SNP, Arg72Pro, rs1042522, кўкрак бези саратони.

Долзарблиги: Ҳозирги кунда дунёда кўкрак бези саратони (КБС) аёллар орасида энг кенг тарқалган хавфли касалликлардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра, дунёда 2020 йилнинг ўзида 2,3 млн аёлларга КБС ташхиси қўйилди, шулардан 685 минг нафари вафот этган [1,2]. КБС аёлларда саратон касалликлари ичида биринчи ўринда туради, яъни дунёда саратон ташхиси қўйилган аёлларнинг тўрттадан биттаси (24,2%) КБСга мос келади [3,4]. Ўзбекистонда бир йилнинг ўзида рўйхатга олинган саратон касалликларидан, 24,6% аёллар орасида КБСга чалинганлиги қайд этилган [5,6]. Ушбу касалликнинг шаклланиши ва ривожланиш механизмларини ўрганиш масаласи ҳозирги кунда замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир. КБС бузилишларида алоҳида ўринни онкосупрессор генларнинг, хусусан, ҳужайра жараёнларининг асосий бошқарувчиси бўлган TP53 геннинг зарарланиши эгаллайди. Ушбу онкосупрессор гени 17 хромасоманинг қисқа елкасида (17p13.1 локусида) жойлашган бўлиб, унинг экспрессия махсулоти p53 оқсили ҳисобланади[7,8]. P53 нинг тирик организмларнинг ҳаёт фаолиятига қўшган ҳиссаси ниҳоятда кенг. P53 оқсили – стрессга жавоб берадиган уяли тизимнинг молекуляр маркази [9]. TP53 ген ҳужайра циклини тўхтатиш, апоптоз, биологик қариш, дифференциялаш ва ДНК репарацияси каби кўплаб циклик жараёнларни p53 воситачилигида тартибга солиш янги дориларни яратиш учун намуна бўлиб хизмат қилади [10]. Онкосупрессор TP53 генидаги мутациялар инсон саратонининг кўплаб турлари, шу жумладан, кўкрак бези саратони, саркомалар, мия шиши ва буйрак усти кортикал карсиномалари билан боғлиқ. КБСда TP53 мутацияси салбий прогностик омил ҳисобланади [11]. TP53 мутацияларига қўшимча равишда, TP53 генида, шунингдек, p53 оқсилининг вазифаларига таъсир қўрсатувчи бир нечта функционал аҳамиятга эга бўлган бир нуклеотидли полиморфизм (SNP) бўлиб, булар p53 оқсилининг фаоллигини пасайтириши ва саратон хавфининг ошишига ёрдам бериши мумкин ва бундай полиморфизмлар одам популяциясида мунтазам равишда аниқланади ва баҳоланади [12,13]. Шундай нуклеотидли кенг ўрганилган полиморфизмлардан бири, TP53 геннинг Arg72Pro полиморфизми 1986 йилда кашф этилган. TP53 гени 4-экзонининг 72 кодонидаги дастлабки аниқланган полиморфизми (Ex4 + 215G>C, Arg72Pro, rs1042522), p53 оқсилида, аргинин аминокислотани (p53Arg), пролин аминокислотаси билан, алмашинишига (p53Pro) олиб келади. Ушбу 72-кодонда, пролин қолдиқларига бой минтақада жойлашган полиморфизм, p53 оқсилининг икки хили, p53Arg ва p53Pro оқсилининг экспрессиясига олиб келади ва ушбу жой p53нинг апоптотик фаолиятида иштирок этади [14,15]. (1-расмга қаранг).



1-расм. **P53нинг функционал соҳалари ва унда rs1042522 полиморфизмининг жойлашиши [16].**

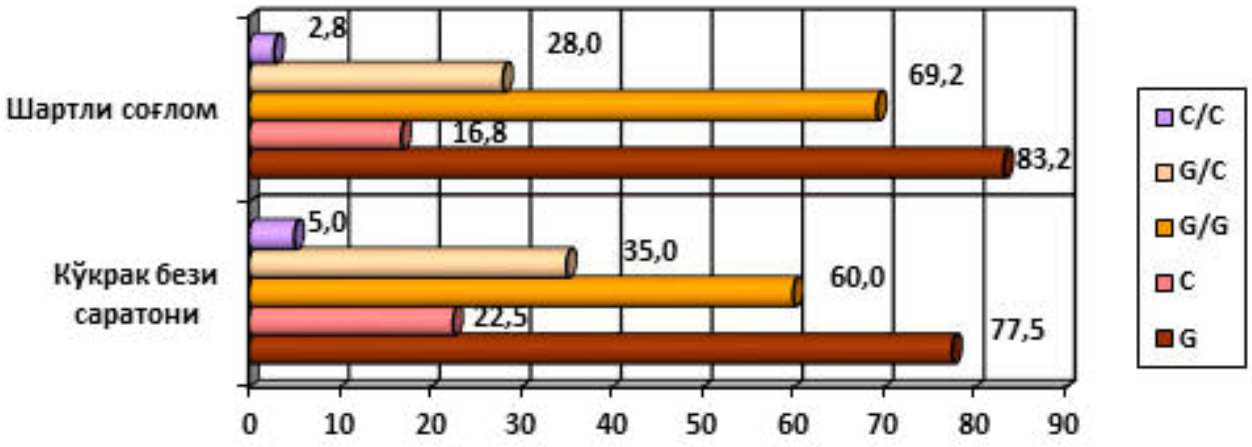
Ушбу локуснинг G ва C аллелларини одам популяциясида тарқалиши, уларнинг географик жойлашиви билан чамбарчас боғлиқлиги кўрсатилди. C аллелининг частотаси жанубга тарқалганда аста-секин ўсиб боради, G аллелининг частотаси эса ушбу йўналишда камайиб боради [17, 18]. Шуни инобатга олган ҳолда ушбу илмий-тадқиқот иши КБС ривожланишида онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизмнинг аҳамиятини ўрганишга бағишланган.

Тадқиқотнинг мақсади. Онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизмининг аллел ва генотиплар частотасини таҳлил қилиш ва ўзбек аёлларида кўкрак бези саратони концерогенезидаги аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг материал ва усуллари. Ўзбек аёлларидан ушбу тадқиқотга 207 нафар олинди, шулардан асосий гуруҳни 100 нафар КБС билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳни 107 нафар шартли соғлом аёллар ташкил этди. ЎзР ССВ Республика ихтисослашган Онкология ва Радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимида маммография ва гистология текшируви натижалари асосида КБС ташхиси қўйилган бемор аёллар олинди. Ушбу тадқиқотнинг молекуляр генетик текширувлари Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялар бўлимида қуйидагича ўтказилди. Ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан "АмплиПрайм Рибо-преп" (ООО «Некст Био», Россия) ва "Diatom ™ DNA Prep 100" (Лаборатория Изоген, Россия) тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) спектрофотометр ёрдамида текширилди. TP53 генининг Arg72Pro полиморфизми Синтол (Россия) генетик тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ текширилди. Полимераза занжирли реакция Rotor-Gene Q (QIAGEN Hilden, Germany) амплификаторида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили «WinPEPI 2016, Version 11.65» ва «EpiCalc 2000 Version 1.02» статистик компьютер дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижалари. Тадқиқотда жами 207 нафар аёллар, шулардан 100 нафари ўртача ёши 34-72 оралиғидаги КБС беморлари ва 107 нафари ўртача ёши 32-72 оралиғидаги

шартли соғлом аёллар ташкил этди. Тадқиқот гуруҳларимизда TP53 гени Arg72Pro полиморфизми бўйича қуйидаги натижалар олинди (2-расмга қаранг). TP53 гени rs1042522 полиморфизмини асосий гуруҳда аллеллар частоталарини тақсимланишини таҳлил қилиш асосида, назорат гуруҳига нисбатан фарқлари аниқланди. Шунингдек, rs1042522 функционал жиҳатдан минор C аллел беморларда, назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада устун келди (мос равишда, 22,5% ва 16,8%, χ^2=2,1; p=0,1; RR=1,3; 95% CI: 0,90-1,98; OR=1,4; 95% CI:0,88-2,34). мажор G аллели, аксинча, назорат гуруҳида, асосий гуруҳга нисбатан кўпроқ учради (83,2% нисбатан 77,5%, χ^2=2,1; p=0,1; RR=0,9; 95% CI: 0,84-1,02; OR=0,7; 95% CI:0,42-1,13). Шундай қилиб, минор C аллелли КБС билан касалланиш нисбий хавфини 1,3 марта ва эҳтимоллик нисбатини 1,4 марта ва ошириши аниқланди. КБС гуруҳи TP53 гени rs1042522 полиморфизмини G/G генотип частоталарини тақсимланишини таҳлил қилиш асосида, назорат гуруҳига нисбатан фарқлар аниқланди. Шундай қилиб, rs1042522 функционал жиҳатдан табиий G/G генотипи, назорат гуруҳида юқори – 69,0%, КБС билан касалланган беморлар гуруҳида 60,0% частоталарда топилди. Шу билан бирга, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етди: (χ^2=1,9; p=0,1; RR=0,8; 95% CI: 0,71-1,06; OR=0,6; 95% CI: 0,37-1,18). Гетерозигота G/C генотип частоталарини тақсимланишини таҳлил қилиш асосида, назорат гуруҳига нисбатан фарқлар аниқланди. Шунингдек, rs1042522 функционал жиҳатдан хавфли G/C генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частоталари (мос равишда, 35,0% (35/100) ва 28,0% (30/107), χ^2=1,2; p=0,3; RR=1,2; 95% CI: 0,83-1,87; OR=1,4; 95% CI: 0,76-2,49) тенг эканлиги кузатилди. Шундай қилиб, ушбу G/C генотипни ташиш билан КБС билан касалланиш нисбий хавфини 1,2 марта ва эҳтимоллик нисбатини 1,4 марта ошириши аниқланди.



2-расм. **Тадқиқот гуруҳларида TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг учраш частотаси**

Рецессив гомозиготали **C/C** генотип частотаси тақсимланишини таҳлил қилиш асосида, назорат гуруҳига нисбатан фарқлар аниқланди. Шунингдек, rs1042522 функционал жиҳатдан хавфли **C/C** генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частотаси (мос равишда, 5,0% (5/100) ва 3,0% (3/107), χ^2=0,7; p=0,4; RR=1,8; 95% CI: 0,43-7,27; OR=1,8; 95% CI: 0,42-7,84) аниқланди. Шундай қилиб, статистик таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ушбу генотип КБС билан ассоциатив боғликлиги йўқлиги кузатилди.

Иммуногистокимё (ИГК) текшируви ўтказилган 42 нафар КБС ташхиси қўйилган беморларда TP53 ген Arg72Pro полиморфизми билан ИГК яъни эстроген рецепторлари (ER), прогестерон рецепторлари (PR), одамнинг **эпидермал ўсиш фактори рецепторлари 2 (**Her2/neu) ва зарарли ҳужайраларнинг бўлиниш тезлигини белгилайдиган (Ki67) маркёрларининг боғлиқлик аҳамиятининг таҳлили ўтказилди (1 жадвалга қаранг).

1-жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени rs1042522 полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги

rs1042522		**ER-ҳолати**		**PR-ҳолати**		**Her2/neu-ҳолати**		**Ki 67-ҳолати**	
Генотиплар	n	+	-	+	-	+	-	+	-
G/G	29	18	11	17	12	18	11	26	3
G/C	10	7	3	6	4	2	8	8	2
C/C	3	2	1	2	1	1	2	2	1
Жами	42	27	15	25	17	21	21	36	6

Изоҳ: (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий.
Манба: [«Муаллифлар томонидан тузилган»]

Ушбу жадвалда ИГК усули ёрдамида текширилган беморлар гуруҳида функционал жиҳатдан, хавфли **ва хавфсиз** генотипларни салбий ва ижобий гуруҳларда учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари фақатгина Her2/neu маркёрида аниқланди. Жумладан, TP53 ген Arg72Pro полиморфизмини 29 нафар G/G генотипли беморлардан 18 нафар (62,0%) беморда HER2/neu ижобий ва қолган 11 нафарида (38,0%) салбий кўрсаткичлари аниқланди. Шундай қилиб, тадқиқотда КБС аёлларининг 62,0% мақсадли иммунитетли дориларнинг таъсирига сезгирлиги самарали, қолган 38,0% аёлларда самарасиз ўтиши аниқланди. Гетерозигота G/C генотипли 10 нафар аёллардан 2 нафарида (20,0%) ижобий кўрсаткич кузатилди, қолган 8 нафарида (80,0%) салбий кўрсаткич кузатилди. Шунингдек, ушбу генотипли, ижобий

рецепторга эга 20,0% бемор аёлларда мақсадли иммунитетли дориларнинг таъсирига сезгирлиги яхши ва қолган 80,0% ёмон эканлиги аниқланди. Ушбу полиморфизмнинг C/C генотипи таққосланган 3 нафар бемордан 2 нафар (66,7%) беморда HER2/neu ижобий ва қолган 1 нафар (33,3%) беморда салбий кўрсаткич аниқланди. Демак, ушбу аёлларнинг 66,7% мақсадли иммунитетли дориларнинг таъсирига сезгирлиги ижобий ва қолган 33,3% салбий натижалар бўлиши аниқланди. Ушбу натижаларнинг статистик таҳлилий фарқлари, жумладан, табиий G/G генотип (мос равишда 38,0% ва 62,0%, χ^2=4; p=0,04; RR=0,5; 95% CI: 0,28-0,85; OR=0,2; 95% CI: 0,04-0,81), гетерозиготали G/C **генотип (мос равишда 80,0% ва 20,0%,** χ^2=3,3; p=0,07; RR=2,0; 95% CI: 1,17-3,31; OR=5,8; 95% CI: 1,06-32,08), **реццессив** C/C **генотип эса (мос равишда 66,7% ва 33,3%,** χ^2=0,3; p=0,5; RR=1,3; 95% CI: 0,57-3,24; OR=2,1; 95% CI: 0,17-25,17) **ташкил этди.**

Муҳокамалар. Кўкрак бези саратони ривожланиши учун бир нечта хавф генетик омиллари мавжуд бўлиб, бундай хавф омилларидан бири онкосупрессор TP53 гени ва унинг rs1042522 полиморф варианти ҳисобланади [9,19]. Баъзи бир нечта тадқиқотларда ушбу полиморфизмининг апоптоз фаоллиги ва КБС хавфи пайдо бўлишида иштироки ҳамда этник келиб чиқиши ёки ирқига боғлиқ бўлган тафовутлар ўрганилган [20, 21, 22; 23]. Бироқ ўзбек аёлларида TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг КБС мойиллиги тўғрисида ҳеч қандай маълумот йўқ. Шуларни назарда тутган ҳолда, ушбу тадқиқот ишида ўзбек аёллари орасида КБС билан TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг ролини баҳолаш илмий ва амалий аҳамиятга эгадир. Ушбу тадкикотда TP53 гени rs1042522 полиморфизмни аллел ва генотипларини тарқалиши асосий ва назорат гуруҳларида аниқланди ва бошқа мамлакат аёлларида учраш частоталари билан таққосланди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Турли мамлакатларда, КБС чалинган беморлар ва соғлом аёлларда TP53 гени rs1042522 полиморфизмнинг аллел, генотип частоталари ва статистик фарқлари

Давлат, муаллиф	Аллеллар ва генотиплар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи		**OR (95% CI)**	**p –қий мати**	χ^2
		n	%	n	%			
Ўзбекистон	G	155	77,5	178	83,2	0,7 (0,42-1,13)	0,1	2,1
	C	45	22,5	36	16,8	1,4 (0,88-2,34)	0,1	2,1
	G/G	60	60,0	74	69,0	0,6 (0,37-1,18)	0,1	1,9
	G/C	35	35,0	30	28,0	1,4 (0,76-2,49)	0,3	1,2
	C/C	5	5,0	3	3,0	1,8 (0,42-7,84)	0,4	0,7
Ҳиндистон Sharma S. 2014 [24]	G	197	49,3	225	56,3	1.00	-	-
	C	203	50,7	175	43,7	1,3 (1,00-1,75)	0.04	
	G/G	47	23,5	67	33,5	1,00	-	-
	G/C	103	51,5	91	45,5	1,6 (1,01-2,58)	0,04	-
	C/C	50	25,0	42	21,0	1,7 (0,97-2,95)	0.84	-
Ирок Al-janabi A. 2015 [26]	G	291	48,5	295	73,7	1,00	-	-
	C	309	51,5	105	26,2	2,9 (2,24-3,90)	0,00001	
	G/G	70	23,3	110	55,0	1,00	-	-
	G/C	151	50,3	75	37,5	4,7 (3,10-7,30)	0,00001	
	C/C	79	26,4	15	7,5	6,9 (3,85-12,3)	0,00001	

Эрон Gohari-L. 2015 [27]	G	110	55,0	119	59,5	1,00	-	-
	C	90	45,0	81	40,5	0,8 (0,56-1,23)	0,36	
	G/G	31	31,0	31	31,0	1,00		
	G/C	48	48,0	57	57,0	1,1 (0,63-2,22)	0,63	
	C/C	21	21,0	12	12,0	0,5 (0,24-1,35)	0,27	
Туркия Nihal Ü. 2016 [25]	G	701	69,0	504	69,0	0,8 (0,52-1,31)	0,4	0,6
	C	315	31,0	230	31,0	0,9 (0,69-1,19)	0,5	0,4
	G/G	247	48,6	170	46,3	1,0 (0,83-1,43)	0,5	0,4
	G/C	207	40,7	164	44,7	0,8 (0,64-1,11)	0,2	1,3
	C/C	54	10,6	33	9,0	1,2 (0,76-1,89)	0,4	0,6
Бангладеш Hossain A. 2017 [7]	G	150	60,0	173	69,2	1,00	-	-
	C	100	40,0	77	30,8	1,4 (1,03-2,16)	0,03	-
	G/G	54	43,2	61	48,8	1,00	-	-
	G/C	42	33,6	51	40,8	0,9 (0,53-1,61)	0,79	-
	C/C	29	23,2	13	10,4	2,5 (1,19-5,33)	0,01	-
Қирғизстон Jainagul I. 2017 [28]	G	164	70,0	142	70,0	1,0 (0,68-1,54)	.0,913	0,01
	C	70	30,0	62	30,0	0,9 (0,65-1,47)		
	G/G	57	49,0	53	52,0	0,8 (0,52-1,49)	0,41	1,80
	G/C	50	43,0	36	35,0	1,3 (0,79-2,36)		
	C/C	10	8,0	13	13,0	0,6 (0,27-1,53)		

Манба: [«Муаллифлар томонидан тузилган»]

Ўтказган илмий тадқиқот натижаларига асосан, этник ўзбек аёлларида TP53 гени rs1042522 полиморфизмининг генотиплар таҳлилига кўра, асосий гуруҳда табиий G/G генотип учраш даражаси 60,0%, назорат гуруҳидаги аёлларда 69,0% ташкил қилди. Гетерозигота G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 35,0%, шартли соғлом аёлларда 28,0% ташкил этди. Рецессив C/C генотип асосий гуруҳда 5,0% ва назорат гуруҳида 3,0% ташкил этди. Ҳиндистонда ушбу полиморфизм асосий гуруҳда G/G генотип 23,5%, назорат гуруҳидаги аёлларда 33,5% ташкил этган. G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 51,5%, шартли соғлом аёлларда 45,5% ташкил этган, C/C генотип асосий гуруҳда 25,0% ва назорат гуруҳида 21,0% ташкил этган [24]. Туркиялик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда G/G генотип учраш даражаси 48,6%, назорат гуруҳидаги аёлларда 46,3% ташкил қилган. G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 40,7%, шартли соғлом аёлларда 44,7% ва C/C генотип асосий гуруҳда 10,6%, назорат гуруҳида 9,0% ташкил этган [25]. Ироқлик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда G/G генотип учраш даражаси 23,3%, назорат гуруҳидаги аёлларда 55,0% ташкил қилган. G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 50,3%, шартли соғлом аёлларда 37,5% ва C/C генотип асосий гуруҳда 26,4%, назорат гуруҳида 7,5% ташкил этган [26]. Эронлик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда G/G генотип учраш даражаси 31,0%, назорат гуруҳидаги аёлларда 31,0% ташкил қилган. G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 48,0%, шартли соғлом аёлларда 57,0% ва C/C генотип асосий гуруҳда 21,0%, назорат гуруҳида 12,0% ташкил этган [27]. Бангладешлик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда G/G генотип учраш даражаси 43,2%, назорат гуруҳидаги аёлларда 48,8% ташкил қилган. G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 33,6%, шартли соғлом аёлларда 40,8% ва C/C генотип асосий гуруҳда 23,2%, назорат гуруҳида 10,4% ташкил этган [7]. Қирғизстонлик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда G/G генотип учраш даражаси 49,0%, назорат гуруҳидаги аёлларда 52,0% ташкил қилган. G/C генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 43,0%, шартли соғлом аёлларда 35,0% ва C/C генотип асосий гуруҳда 8,0%, назорат гуруҳида 13,0% ташкил этган [28]. Шундай қилиб, юқоридаги ўтказилган таҳлилларга асосланиб, ўзбек аёлларида TP53 гени rs1042522 полиморфизм генотипи Осиё халқлари генотиплари частотасига мос келиши аниқланди.

Хулоса: Шундай қилиб, олинган натижалар ўзбек аёлларида онкосупрессор TP53 ген rs1042522 полиморфизми кўкрак бези саратони ривожланиш механизмида муҳим аҳамиятга эга эканлиги тасдикланди. Ушбу полиморфизмининг C аллели ва G/C генотипи кўкрак бези саратони хавфини оширувчи, G аллели ва G/G генотипик варианти ушбу патологиянинг ривожланишига нисбатан ишончли ҳимоя вазифаларини ўташлиги тасдикланди. Биз ушбу онкосупрессор TP53 ген Arg72Pro полиморфизмини, иммуногистокимё текширувлари ўтказилган кўкрак бези саратон касаллигини прогнозлашда, мақсадли иммунитетли терапиядан олдин ушбу генетик маркёр билан генотиплашни қўллаш мумкин деб хисоблаймиз. Де-

мак, онкосупрессор TP53 ген rs1042522 полиморфизми кўкрак бези саратони касаллиги ривожланиш эҳтимоллилигини аниқлашда ва иммуногистокимё текширувлари ўтказилган кўкрак бези саратон касаллигини прогнозлашда, мақсадли иммунитетли терапиядан олдин муҳим генетик маркёрлар сифатида қўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Т. 68. – №. 6. – С. 394-424.

2. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods //International journal of cancer. – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

3. American Cancer Society. Breast cancer facts figures 2019–2020// Cancer Soc.–2019.–С.1-44.

4. Anthis N. J., Kavanaugh-Lynch M. H. E. The Global Challenge to Prevent Breast Cancer: Surfacing New Ideas to Accelerate Prevention Research. – 2020.

5. Наврузов С. Н., Алиева Д. А. Онкология Узбекистана: достижения и перспективы //Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21. – №. 1-2.

6. Худайкулов Т. К., Худайкулов А. Т. Заболеваемость раком молочной железы в Узбекистане // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – №. 2 (24).

7. Hossain A., Murshid G. M. M., Zilani M. N. H., Islam F., Sultana R., Sultana T., Rahman M. M. TP53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk in Bangladeshi population // Breast Cancer. – 2017 . – V. 24, № 4. – P. 571-578.

8. Varna M., Bousquet G., Plassa L. F., Bertheau P., Janin A.. TP53 status and response to treatment in breast cancers//Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – V. 2011. – P. 1-9.

9. Hao V Xu X., Shi H., Chjan S va Chen X. No association of TP53 codon 72 and intron 3 16-bp duplication polymorphisms with breast cancer risk in Chinese Han women: new evidence from a population-based case–control investigation//European journal of medical research.– 2018. – V. 23.

10. Soleimani A., Rahmani Y., Farshchian N., Delpisheh A., Khassi K., Shahmohammadi A., Amirifard N. The evaluation of p53 polymorphism at codon 72 and association with breast cancer in Iran: A systematic review and meta-analysis // Journal of cancer prevention. – 2016. – V. 21, № 4. – P. 288-293.

11. Sprague B. L., Trentham-Dietz A., Garcia-Closas M., Newcomb P. A., Titus-Ernstoff L., Hampton J. M., Egan K. M. Genetic variation in TP53 and risk of breast cancer in a population-based case–control study // Carcinogenesis. – 2007. – V. 28, № 8. – P.1680-1686.

12. Moradinasab M., Ostovar A., Nabipour I., Eghbali S. S., Vahdat K., Ghaderi A., Ravanbod M. R. TP53 codon 72 genetic polymorphism, rs1042522, Modifies the association between tobacco smoking and breast cancer risk//Iranian Red Crescent Medical Journal.– 2017.– V.19, № 10.– P. 1-8.

13. Icen-Taskin I., Irtegun-Kandemir

S., Munzuroglu O. TP53 rs1042522 polymorphism and early-onset breast cancer // Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2020. – P. 20-25.

14. Chandel N., Chauhan A., Guleria K. The p. Pro47Ser Polymorphism of TP53: A systematic review // Intl J Cancer Res. – 2013. – V. 9, – P. 1-8.

15. Schmidt M. K., Reincke S., Broeks A., Braaf L. M., Hogervorst F. B., Tollenaar R. A., Van't Veer L. J. Do MDM2 SNP309 and TP53 R72P interact in breast cancer susceptibility? A large pooled series from the breast cancer association consortium // Cancer research. – 2007. – V. 67, № 19. – P. 9584-9590.

16. Basu S., Murphy M. E. Genetic modifiers of the p53 pathway // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2016. – V. 6, № 4. – P. a026302.

17. Hrstka R., Coates P. J., Vojtesek B. Polymorphisms in p53 and the p53 pathway: roles in cancer susceptibility and response to treatment // Journal of cellular and molecular medicine. – 2009. – V. 13, № 3. – P. 440-453.

18. Guleria K., Sharma S., Manjari M. Uppal MS, Singh NR, Sambyal V. p // R72P, PIN3 Ins16 bp Polymorphisms of TP53 and CCR5 Delta. – 2012. – V. 32. – P. 3305-11.

19. Huszno J., Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer // Oncology letters. – 2018. – V. 16, № 1. – P. 34-40.

20. Ayoubi S. E., Elkarroumi M., El Khachibi M., Idrissi H. H., Ayoubi H., Ennachit S., Nadifi, S. The 72Pro variant of the tumor protein 53 is associated with an increased breast Cancer risk in the Moroccan population // Pathobiology. – 2018. – V. 85, № 4. – P. 247-253.

21. Habyarimana T., Attaleb M., Mugenzi P., Mazarati J. B., Bakri Y., El Mzibri M. Association of p53 codon 72 polymorphism with breast Cancer in a Rwandese population // Pathobiology. – 2018. – V. 85, № 3. – P. 186-191.

22. Shabnaz S., Ahmed M. U., Islam M. S., Islam M. R., Al-Mamun M. M. A., Islam M. S., Hasnat, A. Breast cancer risk in relation to TP53 codon 72 and CDH1 gene polymorphisms in the Bangladeshi women // Tumor Biology. – 2016. – V. 37, № 6. – P. 7229-7237.

23. Oskouee M. A., Shahmahmoudi S., Nategh R., Esmaeili H. A., Safaeyan F., Moghaddam M. Z. Three common TP53 polymorphisms and the risk of breast cancer among groups of Iranian women // Archives of Breast Cancer. – 2015. – P. 114-119.

24. Sharma S., Sambyal V., Guleria K., Manjari M., Sudan M., Uppal M. S., Gupta A. TP53 polymorphisms in sporadic North Indian breast cancer patients // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – V. 15, № 16. – P. 6871-6879.

25. Al-janabi A. M., Algenabi A. H. A., Alkhafaji S. M., Alsabri I. Association of TP53 [Arg72Pro] gene polymorphism and breast cancer risk in Iraqi female patients // International Journal of Scientific Engineering Research. – 2015. – V. 6, № 12. – P. 1128-1138.

26. Al-janabi A. M., Algenabi A. H. A., Alkhafaji S. M., Alsabri I. Association of TP53 [Arg72Pro] gene polymorphism and breast cancer risk in Iraqi female patients // International Journal of Scientific Engineering Research. – 2015. – V. 6, № 12. – P. 1128-1138.

27. Gohari-Lasaki S., Gharesouran J., Ghojazadeh M., Montazeri V., Ardebili S.

M. M. Lack of influence of TP53 Arg72Pro and 16bp duplication polymorphisms on risk of breast cancer in Iran // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2015. – V. 16, № 7. – P. 2971-2974.

28. Isakova J., Talaibekova E., Aldasheva N., Vinnikov D., Aldashev A. The association of polymorphic markers Arg399Gln of XRCC1 gene, Arg72Pro of TP53 gene and T309G of MDM2 gene with breast cancer in Kyrgyz females // BMC cancer. – 2017. – V. 17, № 1. – P. 1-7.

РЕЗЮМЕ
РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ARG72PRO ГЕНА ОНКОСУПРЕССОРА TP53 В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН УЗБЕКИСТАНА

Авезов Нодиржон Шахрикулович[1,2], Кадырова Дильбар Абдуллаевна[2], Усмонова Шахноза Тохиржоновна[4], Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич[3]

[1]Институт биофизики и биохимии при НУУзб,
[2]Ташкентский фармацевтический институт, Республиканский специализированный гематологический научно-прикладной медицинский центр при Минздраве РУзб.,
[4]Ташкентский педиатрический медицинский институт
nodir-ibh@mail.ru

Ключевые слова: *узбекские женщины, ген онкосупрессора TP53, однонуклеотидный полиморфизм, SNP, Arg72Pro, rs1042522, рак молочной железы.*

Ассоциация полиморфизма Arg72Pro гена онкосупрессора TP53 с риском развития рака молочной железы изучалась во многих странах и в различных этнических группах. Однако исследования влияния полиморфизма Arg72Pro гена онкосупрессора TP53 на развитие рака молочной железы у женщин узбекской национальности ранее не проводились. В данной статье впервые проведен анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма Arg72Pro гена онкосуппрессора TP53 у 207 женщин узбекской национальности. Целью исследования был анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма Arg72Pro гена онкосупрессора TP53 и оценка его значимости в канцерогенезе рака молочной железы у женщин узбекской национальности. Методы исследования ДНК выделяли из периферической крови исследуемых групп с использованием наборов «AmpliPrime Ribo-prep» и «Diatom TM DNA Prep 100». Количество и качество ДНК проверяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000. Полиморфизм rs17884159 гена онкосупрессора TR53 тестировали с помощью набора для генетического тестирования Synthol согласно инструкции производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на амплификаторе Rotor-Gene Q. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм Arg72Pro гена TP53 важен в развитии рака молочной железы, что указывает на его участие в канцерогенезе рака молочной железы. Минорный аллель полиморфизма Arg72Pro гена онкосупрессора TP53 присутствует у 22,5% больных раком молочной железы и 16,8% женщин контрольной группы. Аллель 72Pro данного полиморфизма ассоциирован с относительным риском и отношением шансов развития рака молочной железы (χ^2 = 2,1; p = 0,1; RR = 1,3; 95% CI: 0,90–1,98; OR = 1,4; 95% CI: 0,88–2,34). Таким образом, минорный аллель 72Pro увеличивает риск развития рака молоч-

ной железы в 1,4 раза, а относительный риск — в 1,3 раза. В заключение можно сказать, что данный полиморфизм Arg72Pro гена онкосупрессора TP53 может быть использован в качестве одного из генетических маркеров прогноза рака молочной железы.

SUMMARY
THE ROLE OF ARG72PRO POLYMORPHISM OF THE TP53 ONCOSUPRESSOR GENE IN THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER IN UZBEK WOMEN

Avezov Nodirjon Shaxrikulovich[*1,2], Kadirova Dilbar Abdullaevna[2], Usmonova Shaxnoza Toxirjonovna[4], Boboev Qodirjon Tukhtaboevich[3]

[1]*Institute of Biophysics and Biochemistry at NUUzb,*
[2]*Tashkent Pharmaceutical Institute,*
[3]*Republican Specialized Hematological Research and Applied Medical Center at the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,*
[4]*Tashkent Pediatric Medical Institute*
nodir-ibh@mail.ru

Keywords: *Uzbek women, oncosuppressant TP53 gene, single nucleotide polymorphism, Arg72Pro, rs1042522, breast cancer.*

Association between the oncosuppressor TP53 gene Arg72Pro polymorphism and the risk of developing breast cancer has been studied in many countries and different ethnic groups. However, no studies have been conducted on the effect of oncosuppressant TP53 gene Arg72Pro polymorphism on Uzbek women in the development of breast cancer. In this article, for the first time, the frequency analysis of alleles and genotypes of the TP53 gene Arg72Pro polymorphism was conducted in 207 Uzbek women. The purpose of the study is analysis of the frequency of alleles and genotypes of polymorphism of the oncosuppressor TP53 gene Arg72Pro and evaluation of its role in the carcinogenesis of breast cancer in Uzbek women. Methods DNA was isolated from the peripheral blood of the study groups using AmpliPrime Ribo-prep and DiatomTM DNA Prep 100. DNA quantity and quality were checked using a NanoDrop 2000 spectrophotometer. Arg72Pro polymorphism of the TP53 gene was tested according to the manufacturer's instructions using the Sintol genetic test kit. The polymerase chain reaction (PCR) was performed on an Rotor-Gene Q amplifier. The results of this study suggest that the TP53 gene Arg72Pro polymorphism is important in the development of breast cancer, suggesting that it is involved in the carcinogenesis of breast cancer. The minor allele of oncosuppressor TP53 gene Arg-72Pro polymorphism is present in 22.5% of patients with 72Pro breast cancer and 16.8% in women in the control group. The 72Pro allele of this polymorphism has a relative risk and probability ratio in the development of breast cancer (χ^2=2.1; p=0.1; RR =1.3; 95% CI: 0.90-1.98; OR =1.4; 95% CI:0.88-.34). Thus, the minor 72Pro allele increases the probability of developing breast cancer by 1.4 times and the relative risk by 1.3 times. In summary, this Arg72Pro polymorphism of the oncosuppressant TP53 gene can be used as one of the genetic markers for the prognosis of breast cancer.

УДК: 616-053.3+616-006:616-003.822,

ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕН RS17884159 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ

Авезов Нодиржон Шахрикулович[1,2], Кадырова Дильбар Абдуллаевна[2], Усмонова Шахноза Тохиржоновна[4], Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич[3]

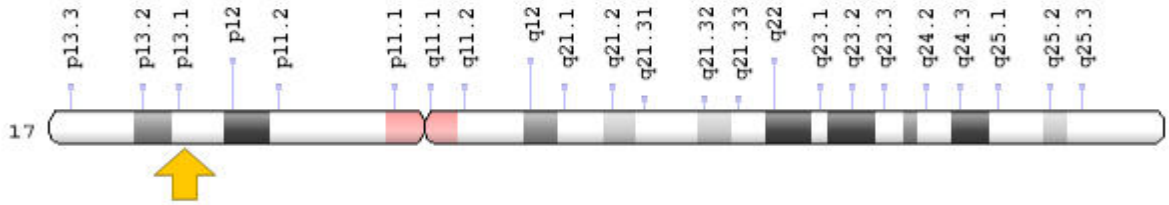
[1]ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти,
[2]Тошкент фармацевтика институти,
[3]ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази,
[4]Тошкент педиатрия тиббиёт институти
nodir-ibh@mail.ru

Таянч сўзлар: *Кўкрак бези саратони, онкосупрессор TP53 гени, полиморфизм,* C>T, rs17884159.

Онкосупрессор TP53 гени rs17884159 полиморфизми ва кўкрак бези саратони ривожланиш хавфи ўртасидаги муносабатлар кўплаб мамлакатларнинг турли этник гуруҳида ўрганилган. Бироқ TP53 ген rs17884159 полиморфизм ўзбек аёлларига таъсири бўйича ҳеч қандай тадқиқотлар ўтказилмаган. Ушбу мақолада TP53 гени rs17884159 полиморфизм генотипи биринчи марта 207 нафар ўзбек аёлларида амалга оширилди. Тадқиқотнинг мақсади онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмнинг частотасини таҳлил қилиш ва ўзбек аёлларида кўкрак бези саратони концерогенезидаги аҳамиятини баҳолаш. Тадқиқотнинг усуллари ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан "Ампли Прайм Рибо-преп" ва "Diatom ™ DNA Prep 100" тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 спектрофотометр ёрдамида текширилди. Онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмнинг Синтол генетик тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ текширилди. Полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) Rotor-Gene Q амплификаторида амалга оширилди. Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, TP53 гени rs17884159 полиморфизми кўкрак бези саратони ривожланишида муҳим аҳамиятга эга, бу унинг кўкрак бези саратони патогенезида иштирок этишини кўрсатади. TP53 гени rs17884159 полиморфизм минор T аллели кўкрак бези саратони билан оғриган беморларда 26.5% ва назорат гуруҳидаги аёлларда 21.5% ни ташкил этди. Кўкрак бези саратонида полиморфизмнинг T аллели билан эҳтимолик нисбат орасидаги боғлиқлиги аниқланди: (χ^2=1.4; p=0.2; OR=1.3; 95% CI: 0.83-2.07; RR=1.2; 95% CI: 0.87-1.74). Шундай қилиб, минор

Т аллели кўкрак бези саратони билан касалланиш эҳтимоллигини 1.3 баробар ва нисбий хавфини 1.2 маротоба оширади. Хулоса қилиб айтишимиз мумкинки, онкосупрессор TP53 генининг ушбу rs17884159 полиморфизми кўкрак бези саратони прогнози учун генетик маркёрлардан бири сифатида қўллаш мумкин.

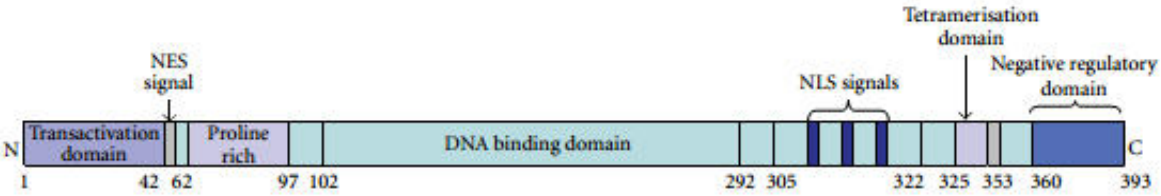
Долзарблиги: Кўкрак бези саратони (КБС) - бу аёллар орасида саратон касалликлари ичида биринчи ўринда туради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра, дунёда 2020 йилнинг ўзида 2.2 млн аёлларга КБС ташхиси қўйилди, шулардан 685 минг нафари вафот этган [1]. Бутун дунё бўйлаб КБС аёллар саратонининг етакчи тури бўлиб, барча саратонларнинг 25% ни ташкил қилади [2]. Бу кўрсаткич Ўзбекистонда 24.6% эканлиги қайд этилган [3]. Ҳозирги кунда КБС ни пайдо бўлиши ва ривожланишини молекуляр механизмларини ўрганиш натижасида бу касалликни эрта ташхислаш ва даволаш имкониятлари мавжуд бўлмоқда. Ушбу касаллик ва одамдаги кўплаб соматик мутацияларга сабаб бўладиган номзод генларни текшириш бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. Онкосупрессор TP53 ген ушбу номзод генлардан бири бўлиб, бу генн инсон геномининг яхлитлигини сақлашда асосий рол ўйнайдиган таркибида 393 аминокислота қолдиғидан иборат ва молекуляр массаси 53 кДа бўлган ядро фосфопротеинига трансляция қиладиган, 2,8 bp узунликдаги мРНКни транскрипция қилади [4,5]. Ушбу онкосупрессор TP53 (Online Mendelian Inheritance in Man-ОМИМ №191170) ген инсон саратонида, шу жумладан, КБСда энг кўп мутацияга учраган генлардан бири бўлиб, у 17p13.1 хромосоманинг қисқа елкасида жойлашган(GeneBank kirish raqami: NC_000017), 20 kbp ўлчамдаги, 10 интрон ва 11 экзондан иборат, унинг биринчи экзони кодланмайди ва бошқа экзонлардан 10kb масофада жойлашган бўлади [6,7,8]. (1-расмга қаранг).



1-расм. **TP53 генининг хромосомадаги жойлашган ўрни. [9].**
Start: 7,514,550 bp from pter . End: 7,533,728 bp from pter . Size: 19,178 bases.

P53 оқсили ўсимтасини бостирувчи TP53 геннинг махсулоти бўлиб, организмнинг барча ҳужайраларида экспрессияланади. Генетик аппарат бузилмаган тақдирда, p53 оқсили ҳаракатсиз ҳолатда бўлади ва ДНК зарарланганда фаоллашади. Активация, ДНК билан боғланиш ва p53-реакция элементи (p53 оқсиллари боғланган ДНК минтақаси) деб номланган нуклеотидлар кетма-кетлигини ўз ичига олган генларнинг транскрипциясини фаоллаштиришдан иборат. Шундай қилиб, p53 – бу генлар гуруҳининг транскрипциясини қўзғатадиган ва ДНК зарари тўпланганида фаоллашадиган омил. P53 активациясининг натижасида – ҳужайра циклини ва ДНК

репликациясини тўхтатиш мумкин, кучли стресс сигнали билан – апоптоз қўзғатилади [10,11]. P53 оқсилининг вазифаси КБСнинг молекуляр даражасидаги, p53 функциясининг ўзига хос активаторлари ёки супрессорлари билан тавсифланганлигига қараб ўзгариб туриши кўрсатилган. Кўпинча, p53 мақсадли генларида бузилишлар мавжуд бўлиб, улар p53 воситачилигидаги жараёнларни давом этмаслигига олиб келади, 2-расмга қаранг [12,13]. (2-расмга қаранг).



2-расм. P53 да маълум бўлган оқсил доменларининг схемаси [14].

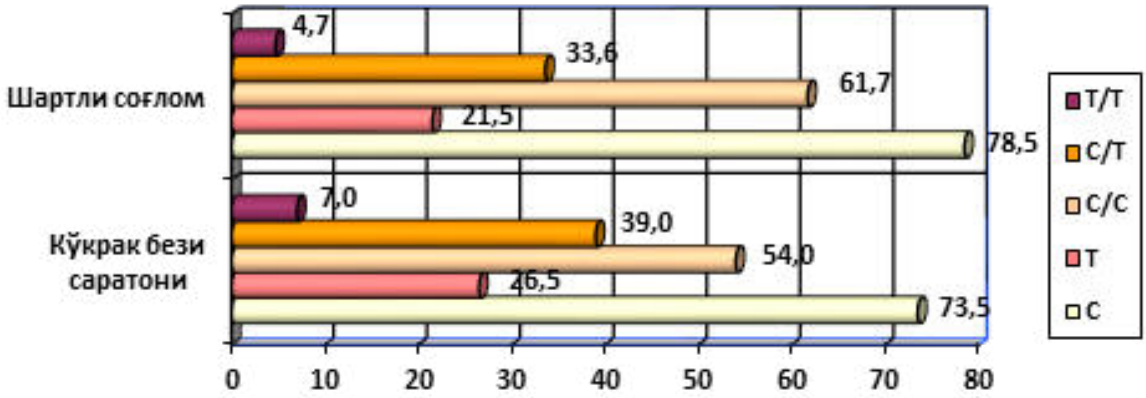
TP53 гени структурасининг бузилишига ва ўзгаришларига ташқи ва ички муҳит омиллари тасир кўрсатади. Ҳужайрага зарар етказувчи омиллар, шу жумладан, кимёвий моддалар, радиация ва ультрабинафша нурлар таъсирида ДНК нинг зарарланиши натижасида геннинг структурасида ўзгаришлар, яъни мутация ва генетик полиморфизмлар юзага келади. Онкосупрессор TP53 ген саратон касалликларида тахминан 200 дан ортиқ SNP(Single nucleotide polymorphism) ва 29893 мутациялар маълум [15,16]. TP53 таркибидаги соматик мутациялар КБСнинг 15-71 фоизида учрайди [17]. Одамларнинг саратон касаллиги ва бошқа касалликларга мойиллиги генетик полиморфизм билан боғлиқ бўлиб, улар касалликларга мойил бўлишига муҳим ҳисса қўшиши мумкин [18]. Кўп сонли тадқиқотларда полиморфизмларнинг саратон хавфи билан боғлиқлиги тасдиқланган. TP53 гени таркибидаги SNPнинг 90% интронларда жойлашган бўлади [19]. Ушбу полиморфик вариантлардан бири rs17884159 NM_001126112.2 интрон минтақасида локализация бўлган: c.-26 + 4486C>T полиморф варианти NCBI (National Center for Biotechnology Information) маълумотлар базасига кўра 0-0,02 гача бўлган частотани ташкил этади ва ушбу полиморфизм ҳужайрадаги апоптозни сусайтириш функциясини бажаради [20,21,22]. Шуни инобатга олган ҳолда ушбу илмий-тадқиқот иши КБС ривожланишида онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмнинг аҳамиятини ўрганишга бағишланган.

Тадқиқотнинг мақсади. Онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмнинг частотасини таҳлил қилиш ва ўзбек аёлларида кўкрак бези саратони концерогенезидаги аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг материал ва усуллари. Тадқиқотга жами 207 нафар ўзбек аёллар олинган, шулардан 100 нафари ўртача ёши 34-72 оралиғидаги КБС беморлари ва 107 нафари ўртача ёши 32-72 оралиғидаги шартли соғлом аёллар ташкил этди. Ўз РССВ Республика ихтисослашган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимида маммография ва гистология текшируви натижалари асосида КБС ташҳиси қўйилган бемор аёллар олинди. Ушбу тадқиқотнинг молекуляр генетик текширувлари

ЎзРССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялар бўлимида қуйидагича ўтказилди. Ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан "АмплиПрайм Рибо-преп" (ООО «Некст Био», Россия) ва "Diatom ™ DNA Prep 100" (Лаборатория Изоген, Россия) тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific,АҚШ) спектрофотометр ёрдамида текширилди. Онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмнинг Синтол (Россия) генетик тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ текширилди. Полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) Rotor-Gene Q (QIAGEN Hilden, Germany) амплификаторида амалга оширилди. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили «WinPEPI 2016, Version 11.65» ва «EpiCalc 2000 Version 1.02» статистик компьютер дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси. Тадқиқот гуруҳларида TP53 гени C>T полиморфизми бўйича қуйидаги натижалар олинди (3-расмга қаранг). TP53 ген C>T полиморфизмнинг аллеллар частотасини таҳлил қилиш асосида беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан фарқлар аниқланди. Шунингдек, C>T полиморфизмнинг функционал жиҳатдан хавфли *T аллел беморларда, назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада устун келди (мос равишда 26.5% ва 21.5%, χ^2=1.4; p=0.2; OR=1.3; 95% CI:0.83-2.07; RR=1.2; 95% CI: 0.87-1.74). Хавфсиз **C** аллели, аксинча, назорат гуруҳида, асосий гуруҳга нисбатан кўпроқ учради (78.5% нисбатан 73.5%, χ^2=1.4; p=0.2; OR=0.7; 95% CI:0.48-1.19; RR=0.9; 95% CI: 0.84-1.04). Шундай қилиб, минор T аллели кўкрак бези саратони билан касалланиш эҳтимоллигини 1.3 баробар ва нисбий хавфини 1.2 маротоба ошириши аниқланди. TP53 ген C>T полиморфизмнинг генотип частоталари тақсимланишини таҳлил қилиш асосида ҳам асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан фарқлар аниқланди. Функционал жиҳатдан табий **C/C** генотипи, назорат гуруҳида юқори – 61.7%, КБС билан касалланган беморларнинг гуруҳида 54.0% частоталарда топилди. Шу билан бирга, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етди: (χ^2=1.2; p=0.2; OR=0.7; 95% CI: 0.42- 1.27; RR=0.8; 95% CI: 0.69-1.11).



3-расм. **Тадқиқот гуруҳларида TP53 гени C>T полиморфизмининг учраш частотаси**

Функционал жиҳатдан хавфли гетерозиготали С/Т генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частоталари (мос равишда, 39.0% (39/100) ва 33.6% (36/107), χ^2=0.6; p=0.4; OR=1.3; 95% CI: 0.71-2.22; RR=1.2; 95% CI: 0.81-1.66) тенг эканлиги исботланди. Шунингдек, функционал жиҳатдан хавфли Т/Т генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частоталари статистик таҳлил этилганда КБС билан ушбу генотипнинг ҳам сезиларли ассоциатив боғликлиги йўқ эканлиги аниқланди (мос равишда, 7,0% ва 4,7% , χ^2=0.5; p=0.4; OR=1.5; 95% CI: 0.47-5.00; RR=1.5; 95% CI: 0.49-4.56).

Иммуногистокимё (ИГК) текшируви ўтказилган 42 нафар КБС ташхиси қўйилган беморларда TP53 ген C>T полиморфизми билан ИГК яъни эстроген рецепторлари (ER), прогестерон рецепторлари (PR), одамнинг эпидермал ўсиш фактори рецепторлари 2 (Her2/neu) ва зарарли ҳужайраларнинг бўлиниш тезлигини белгилайдиган (Ki67) маркёрларининг боғлиқлик аҳамиятининг таҳлили ўтказилди (1 жадвалга қаранг).

1-жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени rs17884159 полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги

rs17884159		ER-ҳолати		PR-ҳолати		Her2/neu-ҳолати		Ki 67-ҳолати	
Генотиплар	n	+	-	+	-	+	-	+	-
С/С	17	12	5	12	5	7	10	16	1
С/Т	19	13	6	12	7	9	10	16	3
Т/Т	6	2	4	2	4	4	2	4	2
Жами	42	27	15	26	16	20	22	36	6

Изоҳ: (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий.
Манба: [«Муаллифлар томонидан тузилган»]

Ушбу жадвалда ИГК усули ёрдамида текширилган беморлар гуруҳида функционал жиҳатдан, хавфли ва хавфсиз генотипларни салбий ва ижобий гуруҳларда учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари фақатгина Ki67 маркёрида аниқланди. Жумладан, КБС беморлари Ki67 рецепторининг онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизмини С/С генотипли аёллари орасида боғлиқлиги таҳлил қилинганида, бошқа ИГК маркёрларига нисбатан юқори частотада учраши аниқланди. Демак, ушбу беморлардан 17 нафари С/С генотипли аёллар бўлиб, шулардан 16 нафарида (94.1%) ижобий ва қолган 1 нафарида (5.9%) манфий натижа кузатилди. Шундай қилиб, КБС беморлар аёлларидан 94.1% ушбу маркёрнинг дориларга таъсирчанлигини самарали ва қолган 5.9% бемор аёлларда эса дориларга таъсирчанлиги самарасиз кўрсаткичларги эга бўлиши кузатилди. Гетерозиготали С/Т генотипли 19 нафар беморлардан 16 нафарида (84.2%) Ki67

рецептори ижобий ва қолган 3 нафарида (15.8%) салбий кўрсаткич кузатилди. Шундай қилиб, ИГК текширувлари ўтказилган КБС беморлари Ki67 рецепторининг дориларга таъсирчанлиги С/Т генотипли 84.2% аёлларда ижобий ва қолган 15.8% аёлларда дориларга таъсирчанлиги салбий эканлиги кузатилди. Тадқиқотда рецессив гоммозиготали Т/Т генотипли аёлларда таҳлил ўтказилганида, ушбу генотипли КБС аёллари 6 нафарни ташкил этди. Булардан 4 нафарида (66.7%) ижобий кўрсаткич ва қолган 2 нафарида (33.3%) манфий кўрсаткич кузатилди. Шундай қилиб, мусбат кўрсаткичга эга бўлган 66.7% бемор аёлларда дориларга таъсирчанлиги самарали ва манфий кўрсаткичли 33.3% бемор аёлларда дориларнинг тасири самарасиз бўлиши аниқланди. Ушбу натижаларнинг статистик таҳлилий фарқлари, жумладан, табиий С/С генотип (мос равишда 5.9% ва 94.1%, χ^2=1.6; p=0.2; OR=0.2; 95% CI: 0.02-2.36; RR=0.3; 95% CI: 0.06-2.33), гетерозигота С/Т генотип (мос равишда 15.8% ва 84.2%, χ^2=0.06; p=0.8; OR=1.2; 95% CI: 0.22-7.05; RR=1.1; 95% CI: 0.46-2.71), мутант Т/Т генотип эса (мос равишда 33.3% ва 66.7%, χ^2=2.1; p=0.1; OR=4; 95% CI: 0.54-29.27; RR=3; 95% CI: 0.69-12.93) ташкил этиши аникланди.

Муҳокамалар. КБС ривожланиши учун бир нечта хавф генетик омиллари мавжуд бўлиб, бундай хавф омилларидан бири TP53 гени ва унинг C>T полиморфизм ҳисобланади [22]. Баъзи бир нечта тадқиқотларда ушбу полиморфизмининг апоптоз фаоллиги ва КБС хавфи пайдо бўлишида иштироки ҳамда этник келиб чиқиши ёки ирқига боғлиқ бўлган тафовутлар ўрганилган [21,23]. Бироқ, ўзбек аёлларида TP53 гени C>T полиморфизмининг КБС мойиллиги тўғрисида ҳеч қандай маълумот йўқ. Шуларни назарда тутган ҳолда, ушбу тадқиқот ишида ўзбек аёллари орасида КБС билан TP53 ген C>T полиморфизм ролини баҳолаш илмий ва амалий аҳамиятга эгадир. Ушбу тадкикотда TP53 гени C>T полиморфизмни аллел ва генотиплар тарқалиши асосий ва назорат гуруҳларида аниқланди ва бошқа мамлакат аёлларида учраш частоталари билан таққосланди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Турли мамлакатларда, КБС чалинган беморлар ва соғлом аёлларда TP53 гени rs17884159 полиморфизмнинг аллел, генотип частоталари ва статистик фарқлари

Мамлакатлар	Аллеллар ва генотиплар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи		**OR (95% CI)**	**p –қий мати**	χ^2
		n	%	n	%			
Ўзбекистон	C	147	73.5	168	78.5	0.7 (0.48-1.19)	0.2	1.4
	T	53	26.5	46	21.5	1.3 (0.83-2.07)		
	C/C	54	54.0	66	61.7	0.7 (0.42-1.27)		1.2
	C/T	39	39.0	36	33.6	1.3 (0.71-2.27)	0.4	0.6
	T/T	7	7.0	5	4.7	1.5 (0.47-5.00)		0.5

Грозний шахри Мусхаджиева Л. 2017 [22].	C		66.67		80.0		-	
	T		33.33		20.0		-	
	C/C	16	47.05	41	56.94	0.52 (0.23-1.19)	0.276	
	C/T	16	47.05	22	40.27	1.74 (0.86 – 3.51)	0.276	
	T/T	2	5.8	2	2.7	2.03 (0.28-14.75)	0.601	
Россия Bisultanova Z. 2020 [23].	C		66.67		80.0	-	-	
	T		33.33		20.0	-	-	
	C/C	32	32.0	41	41.0	0.52 (0.23-1.19)	0.276	
	C/T	32	40.07	22	40.27	1.74 (0.86 – 3.51)	0.276	
	T/T	4	5.8	2	2.7	2.03 (0.28-14.75)	0.601	

Ўтказилган ушбу илмий тадқиқот натижаларига асосан, этник ўзбек аёлларида TP53 гени C>T полиморфизми аллелар таҳлилига кўра, асосий гуруҳда мажор C аллел учраш даражаси 73.5%, назорат гуруҳидаги аёлларда 78.5% ташкил қилди. Минор T аллелнинг учраши КБС гуруҳида 26.5%, шартли соғлом аёлларда 21.5% ташкил этди. TP53 гени C>T полиморфизм генотиплар таҳлилига кўра, асосий гуруҳда C/C генотип учраш даражаси 54.0%, назорат гуруҳидаги аёлларда 61.7% ташкил қилди. Гетерозигота C/T генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 39.0%, шартли соғлом аёлларда 33.6% ташкил этди. Мутант T/T генотипни учраш даражаси асосий гуруҳда 7.0%, назорат гуруҳидаги аёлларда 4.7% ташкил этди. Россиянинг грозний шаҳридаги ўтказилган тадқиқотларда ушбу жой этник аёлларида C>T полиморфизм, асосий гуруҳида C/C генотипи 47.05%, назорат гуруҳидаги аёлларда 56.94% ташкил қилди. C/T генотип асосий гуруҳида 47.05% ташкил этган, назорат гуруҳида 40.27% ташкил этди, T/T генотиплари асосий гуруҳдаги аёлларда 5.8% ва назорат гуруҳидаги аёлларда 2.7% ташкил этган [22]. Россияда ўтказилган яна бир тадқиқотда ушбу SNP асосий гуруҳдаги аёлларида мажор C аллели 66.67%, назорат гуруҳида 80.0% ташкил этди. Минот T аллелини тарқалиш частотаси асосий гуруҳдаги аёлларда 33.33%, назорат гуруҳида 20.0% ташкил этди. Мутант C/C генотип частотаси асосий гуруҳда 32.0%, назорат гуруҳида 41.0% ташкил этди. C/T генотип асосий гуруҳда 40.07%, назорат гуруҳида 40.27% ташкил этди. T/T генотип частотаси асосий гуруҳда 5.8% ва назарат гуруҳида 2.7% ташкил этган [23]. Шундай қилиб, юқоридаги ўтказилган тадқиқотларнинг қиёсий таҳлилларига асосланиб, ўзбек аёлларида TP53 ген C>T полиморфизм генотиплари, Европа халқлари генотиплари частотасига мос келиши аниқланди

Хулоса: Онкосупрессор TP53 ген rs17884159 полиморфизми кўкрак бези саратони касаллиги ривожланиш эҳтимоллилигини аниқлашда ва иммуногистокимё текширувлари ўтказилган кўкрак бези саратон касаллигини прогнозлашда, мақсадли терапиядан олдин муҳим генетик маркёрлар сифатида кўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – Т. 71. – №. 3. – С. 209-249.

2. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.2. ISBN 978-92-832-0429-9.

3. Наврузов С. Н., Алиева Д. А. Онкология Узбекистана: достижения и перспективы //Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21. – №. 1-2.

4. Bai X., Zhang E., Ye H., Nandakumar V., Wang Z., Chen L., Gao J. PIK3CA and TP53 gene mutations in human breast cancer tumors frequently detected by ion torrent DNA sequencing // PloS one. – 2014. – V. 9, № 6. – P. 1-9.

5. Naccarati A., Polakova V., Pardini B., Vodickova L., Hemminki K., Kumar R., Vodicka P. Mutations and polymorphisms in TP53 gene—an overview on the role in colorectal cancer // Mutagenesis. – 2012. – V. 27, № 2. – P. 211-218.

6. Makwane N., Saxena A. Study of mutations in p53 tumour suppressor gene in human sporadic breast cancers // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2009. – V. 24, № 3. – P. 223-228.

7. Behfarjam F., Rostamzadeh J., Zarei M. A., Nikkhoo B. Association of two polymorphic codons in P53 and ABCC1 promoter with prostate cancer // Iranian journal of biotechnology. – 2015. – V. 13, № 1. – P. 49-54.

8. Bouaoun L., Sonkin D., Ardin M., Hollstein M., Byrnes G., Zavadil J., Olivier M. TP53 variations in human cancers: new lessons from the IARC TP53 database and genomics data // Human mutation. – 2016. –V. 37, №9. – P. 865-876.

9. Campo E., Cymbalista F., Ghia, P., Jäger U., Pospisilova S., Rosenquist R., Stilgenbauer S. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics // Haematologica. – 2018. – V. 103, № 12. – P. 1956-1968.

10. Sullivan K. D., Galbraith M. D., Andrysik Z., Espinosa J. M. Mechanisms of transcriptional regulation by p53 // Cell Death Differentiation. – 2018. – V. 25, № 1. – P. 133-143.

11. Hafner A., Bulyk M. L., Jambhekar A., Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate // Nature reviews Molecular cell biology. – 2019. – V. 20, № 4. – P. 199-210.

12. Lacroix M., Toillon R. A., Leclercq G. p53 and breast cancer, an update.// Endocrine-related cancer. – 2006. – V. 13, № 2, – P. 293-325.

13. Nguyen D., Liao W., Zeng S. X., Lu H. Reviving the guardian of the genome: Small molecule activators of p53 // Pharmacology & therapeutics. – 2017. – V. 178, – P. 92-108.

14. Varna M., Bousquet G., Plassa L. F., Bertheau P., Janin A.. TP53 status and response to treatment in breast cancers // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – V. 2011.– P.1-9.

15. Ayoubi S. E., Elkarroumi M., El Khachibi M., Idrissi H. H., Ayoubi H., Ennachit S., Nadifi, S. The 72Pro variant of the tumor protein 53 is associated with an increased breast Cancer risk in the Moroccan population // Pathobiology. – 2018. – V. 85, № 4. – P. 247-253.

16. Bai H., Yu J., Jia S., Liu X., Liang

X., Li H. Prognostic Value of the TP53 Mutation Location in Metastatic Breast Cancer as Detected by Next-Generation Sequencing // Cancer Management and Research. – 2021. – V. 13, – P. 3303-3316.

17. Huszno J., Grzybowska E. TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer//Oncology letters.–2018.–V.16, № 1. – P. 34-40.

18. Chandel N., Chauhan A., Guleria K. The p. Pro47Ser Polymorphism of TP53: A systematic review // Intl J Cancer Res. – 2013. – V. 9, – P. 1-8.

19. Gohari-Lasaki S., Gharesouran J., Ghojazadeh M., Montazeri V., Ardebili S. M. M. Lack of influence of TP53 Arg72Pro and 16bp duplication polymorphisms on risk of breast cancer in Iran // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2015. – V. 16, № 7. – P. 2971-2974.

20. Doss C. G. P., Sudandiradoss C., Rajasekaran R., Choudhury P., Sinha P., Hota P., Rao S. Applications of computational algorithm tools to identify functional SNPs // Functional & integrative genomics. – 2008. – V. 8, № 4. – P. 309-316.

21. Долгих О. В., Зайцева Н. В., Дианова Д. Г. Диагностические маркеры нарушения клеточной гибели, обусловленные экспозицией стабильного стронция // Аллергология и иммунология. – 2017. – V. 18, № 2. – P. 100-106.

22. Мусхаджиева Л. Э., Маргошвили М. Т., Зандукаева М. Р., Бисултанова З. И., Джамбетова П. М. Роль генов-супрессоров опухолей p53 и chek2 в развитии опухоли молочной железы // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки. – 2017. – P. 15-19.

23. Bisultanova Z. I., Dzhambetova P. M., Atsaeva M. M., Dzhambetova L. M., Sa M. K. Cytogenetic Effects of Cytostatics and Their Relationship With p53 Gene Polymorphism // The International Conference "Health and wellbeing in modern society"(ICHW 2020). Atlantis Press, – 2020. – P. 109-114.

РЕЗЮМЕ
РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА RS17884159 ГЕНА ОНКОСУПРЕССОРА TP53 В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН УЗБЕКИСТАНА

Авезов Нодиржон Шахрикулович[1,2], Кадырова Дильбар Абдуллаевна[2], Усмонова Шахноза Тохиржоновна[4], Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич[3]

[1]Институт биофизики и биохимии при НУУзб,
[2]Ташкентский фармацевтический институт, Республиканский специализированный гематологический научно-прикладной медицинский центр при Минздраве РУзб.,
[4]Ташкентский педиатрический медицинский институт
nodir-ibh@mail.ru

Ключевые слова: *рак молочной железы, ген онкосупрессора TP53, полиморфизм, C>T, rs17884159.*

Взаимосвязь полиморфизма rs17884159 гена онкосупрессора TP53 и риска развития рака молочной железы изучалась у различных этни-

ческих групп многих стран. Однако исследования по изучению влияния полиморфизма rs17884159 гена TP53 на женщин узбекской национальности не проводились. В данной статье впервые проведено генотипирование полиморфизма rs17884159 гена TP53 у 207 женщин узбекской национальности. Целью исследования был анализ частоты полиморфизма rs17884159 гена онкосупрессора TP53 и оценка его значимости в канцерогенезе рака молочной железы у женщин узбекской национальности. Методы исследования ДНК выделяли из периферической крови женщин исследуемых групп с помощью наборов «AmpliPrime Ribo-prep» и «Diatom TM DNA Prep 100». Количество и качество ДНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 2000. Полиморфизм rs17884159 гена онкосупрессора TP53 исследовали с помощью набора генетических тестов «Синтол» согласно инструкции производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на амплификаторе Rotor-Gene Q. Результаты данного исследования свидетельствуют о важности полиморфизма rs17884159 гена TP53 в развитии рака молочной железы, что указывает на его участие в патогенезе рака молочной железы. Частота встречаемости полиморфизма rs17884159 гена TP53 с минорным аллелем T составила 26,5% у больных раком молочной железы и 21,5% у женщин контрольной группы. При раке молочной железы была обнаружена корреляция между полиморфизмом аллеля T и отношением шансов: (χ^2 = 1,4; p = 0,2; OR = 1,3; 95% CI: 0,83–2,07; RR = 1,2; 95% CI: 0,87–1,74). Таким образом, минорный аллель T увеличивает вероятность развития рака молочной железы в 1,3 раза, а относительный риск – в 1,2 раза. В заключение можно сказать, что полиморфизм rs17884159 гена онкосупрессора TP53 может быть использован в качестве одного из генетических маркеров прогноза рака молочной железы.

SUMMARY
THE ROLE OF THE RS17884159 POLYMORPHISM OF THE TP53 ONCOSUPRESSOR GENE IN THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER IN UZBEK WOMEN

Avezov Nodirjon Shaxrikulovich[*1,2], Kadirova Dilbar Abdullaevna[2], Usmonova Shaxnoza Toxirjonovna[4], Boboev Qodirjon Tukhtaboevich[3]

[1]Institute of Biophysics and Biochemistry at NUUzb.,
[2]Tashkent Pharmaceutical Institute.,[3]Republican Specialized Hematological Research and Applied Medical Center at the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.,
[4]Tashkent Pediatric Medical Institute
nodir-ibh@mail.ru

Keywords: *Breast cancer, oncosuppressor TP53 gene, polymorphism, C>T, rs17884159.*

The relationship between oncosuppressant TP53 gene rs17884159 polymorphism and the risk of developing breast cancer has been studied in dif-

ferent ethnic groups in many countries. However, no studies have been conducted on the effect of TP53 gene rs17884159 polymorphism on Uzbek women. In this article, the TP53 gene rs17884159 polymorphism genotype was first performed in 207 Uzbek women. Purpose, analysis of the frequency of polymorphism rs17884159 of oncosuppressor gene TP53 in the carcinogenesis of breast cancer in Uzbek women. Methods, DNA was isolated from the peripheral blood of the study groups using AmpliPrime Ribo-prep and DiatomTM DNA Prep 100. DNA quantity and quality were checked using a NanoDrop 2000 spectrophotometer. C>T polymorphism of the TP53 gene was tested according to the manufacturer's instructions using the Sintol (Russia) genetic test kit. The polymerase chain reaction (PCR) was performed on an Rotor-Gene Q amplifier. The results of this study suggest that the TP53 gene rs17884159 polymorphism is important in the development of breast cancer, indicating that it is involved in the pathogenesis of breast cancer. The TP53 gene rs17884159 polymorphism minor T allele accounted for 26.5% of patients with breast cancer and 21.5% of women in the control group. In breast cancer, a correlation between polymorphism and the T allele and probability ratio was found: (χ^2= 1.4; p = 0.2; OR = 1.3; 95% CI: 0.83–2.07; RR 1.2; 95% CI: 0.87–1.74). Thus, the minor T allele increases the probability of developing breast cancer by 1.3 times and the relative risk by 1.2 times. In summary, this rs17884159 polymorphism of the oncosuppressant TP53 gene can be used as one of the genetic markers for the prognosis of breast cancer.

УДК: 616-053.3+616-006:616-003.822,

ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕН PRO47SER ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ

Авезов Нодиржон Шахрикулович[1,2], Кадырова Дильбар Абдуллаевна[2], Усмонова Шахноза Тохиржоновна[4], Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич[3]

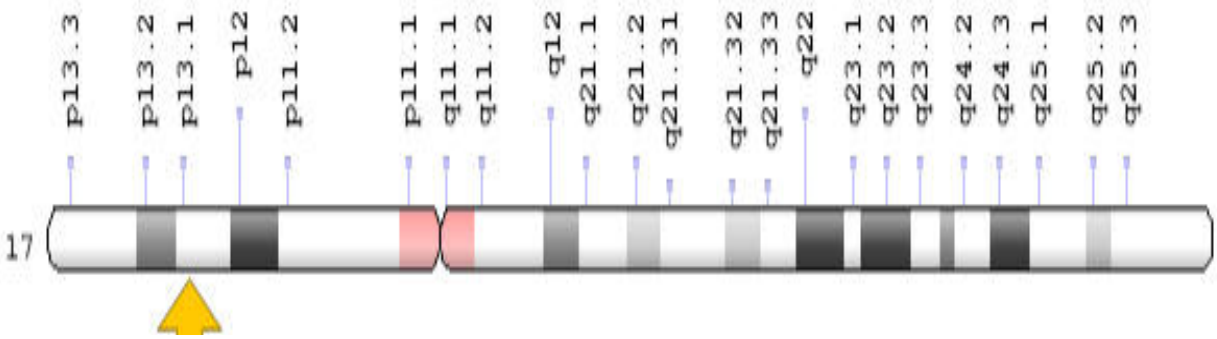
[1]ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти,
[2]Тошкент фармацевтика институти.
[3]ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази.,[4]Тошкент педиатрия тиббиёт институти
nodir-ibh@mail.ru

Онкосупрессор TP53 геннинг ноёб Pro47Ser полиморфизми ва кўкрак бези саратони ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқлик кўплаб мамлакатларда ва турли этник гуруҳларда ўрганилган. Бироқ, кўкрак бези саратони ривожланишида онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизмининг ўзбек аёлларига таъсири бўйича ҳеч қандай тадқиқотлар ўтказилмаган. Ушбу мақолада биринчи марта TP53 ген Pro47Ser полиморфизмининг аллеллар ва генотиплар частотаси таҳлили 207 нафар ўзбекистонлик аёлларда ўтказилди. Тадқиқотнинг мақсади - онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизмининг аллел ва генотиплар частотасини таҳлил қилиш ва ўзбек аёлларида кўкрак бези саратони ривожланишидаги аҳамиятини баҳолаш. Тадқиқотнинг усуллари - ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан "Ампли-Прайм Рибо-преп" ва "Diatom ™ DNA Prep 100" тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 спектрофотометр ёрдамида текширилди. Онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизмнинг Литех (Россия) генетик тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ текширилди. Полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) амплификаторида амалга оширилди. ПЗР махсулотларининг мавжудлиги 3% агароза гелида электрофорез ўтказилиб, трансиллюминатор (Биоком UVT1) жихозида кўрилди. Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизми кўкрак бези саратони ривожланишида муҳим аҳамиятга эга, бу унинг кўкрак бези саратони концерогенезида иштирок этишини кўрсатади. Онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизмининг минор T аллели кўкрак бези саратони билан оғриган беморларда 5,0% ва назорат гуруҳидаги аёлларда 0,5% ни ташкил қилади. Ушбу полиморфизмнинг T аллели кўкрак бези саратони ривожланишида нисбий хавф ва эҳтимоллик нисбати (χ^2=8,2; p=0,005; RR=10,7; 95% CI: 1,38-82,82; OR=11,2; 95% CI:1,42-88,38) би-

лан боғлиқлиги аниқланди. Шундай қилиб, минор Т аллели кўкрак бези саратони ривожланишининг нисбий хавфини 10,7 баробар ва касаллик ривожланишининг эҳтимоллигини 11,2 маротоба оширади. Шунингдек, функционал жиҳатдан хавфли С/Т генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частоталарини таҳлили ўтказилганда (мос равишда, 10,0% ва 1,0%, χ^2=8,4; p=0,004; RR=10,7; 95% CI: 1,39-82,07; OR=11,8; 95% CI: 1,48-93,77) тенг эканлиги аниқланди. Шундай қилиб, хавфли С/Т генотипни ташиш билан кўкрак бези саратони ривожланиш хавфи, ушбу генотипга эга бўлмаган аёлларга қараганда, касаллик ривожланиш нисбий хавфини 10,7 баробар ва касаллик ривожланишининг эҳтимоллигини 11,8 маротоба ошириши аниқланди. Хулоса қилиб айтишимиз мумкинки, онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизми кўкрак бези саратони прогнози учун генетик маркёрлардан бири сифатида қўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

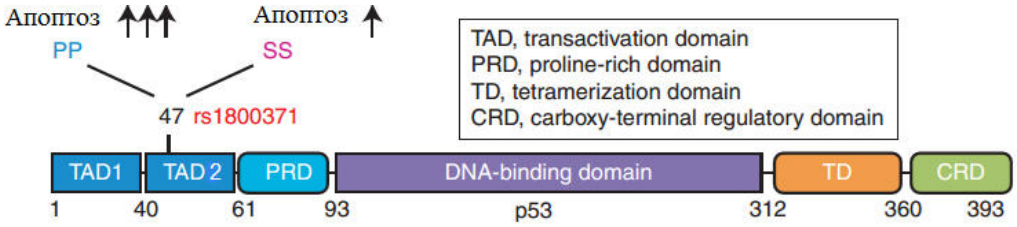
Калит сўзлар: Ўзбек аёллари, кўкрак бези саратони. онкосупрессор TP53 ген, бир нуклеотидли полиморфизм, Pro47Ser, rs1800371, иммуногистокимё.

Долзарблиги: Ҳозирги кунда дунёда кўкрак бези саратони (КБС) аёллар орасида энг кенг тарқалган хавфли касалликлардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра, дунёда 2020 йилнинг ўзида 2,3 млн аёлларга КБС ташхиси қўйилди, шулардан 685 минг нафари вафот этган [1,2]. КБС аёлларда саратон касалликлари ичида биринчи ўринда туради, яъни дунёда саратон ташхиси қўйилган аёлларнинг тўрттадан биттаси (24,2%) КБСга мос келади [3,4]. Ўзбекистонда бир йилнинг ўзида рўйхатга олинган саратон касалликларидан, 24,6% аёллар орасида КБСга чалинганлиги қайд этилган [5,6]. Ушбу касалликнинг шаклланиши ва ривожланиш механизмларини ўрганиш масаласи ҳозирги кунда замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир. КБС бузилишларида алоҳида ўринни онкосупрессор TP53 ген зарарланиши эгаллайди. Ушбу онкосупрессор TP53 гени инсон саратонида, шу жумладан, КБСда энг кўп мутацияга учраган генлардан бири бўлиб, у 17p13.1 хромосоманинг қисқа елкасида жойлашган, 20 kbp ўлчамдаги, 10 интрон ва 11 экзондан иборат, унинг биринчи экзони кодланмайди ва бошқа экзонлардан 10kb масофада жойлашган бўлади [7,8,9]. (1-расмга қаранг).



1-расм. **TP53 генининг хромосомадаги жойлашган ўрни. [10,11]. Start: 7,514,550 bp from pter . End: 7,533,728 bp from pter . Size: 19,178 bases**

Онкосупрессор TP53 ген - инсон геномининг яхлитлигини сақлашда асосий рол ўйнайдиган таркибида 393 аминокислота қолдиғидан иборат ва молекуляр массаси 53 кДа бўлган ядро фосфопротеинига трансляция қиладиган, 2,8 bp узунликдаги мРНКни транскрипция қилади [12,13]. P53 оқсили генетик аппарати зарарланганда, шунингдек, бундай зарарга олиб келиши мумкин бўлган стимулятор ёки ҳужайранинг ноқулай ҳолати (стресс ҳолати) ҳақида сигнал бўлганда фаоллашади. P53 ҳужайра циклини тўхтатиш, қариш, ДНК репликацияси, ДНК репарацияси, апоптоз, метаболизм, антиоксидант ҳимояси, аутофагия каби муҳим уяли жараёнларни тартибга солишда ва мутацияларнинг олдини олиш орқали геном барқарорлигини таъминлашда муҳим рол ўйнаганлиги сабабли, кўпинча "ўсмани бостирувчи ген", "геномнинг қўриқчиси" ёки "ўсиш ва бўлинишнинг уяли дарвозабони" деб номланади [14,15,16]. Онкосупрессор TP53 гендаги мутациялар инсон саратонининг кўплаб турлари, шу жумладан, кўкрак бези саратони, саркомалар, мия шиши ва буйрак усти кортикал карсиномалари билан боғлиқ. КБСда TP53 мутацияси салбий прогностик омил ҳисобланади [17]. TP53 мутацияларига қўшимча равишда, TP53 генида, шунингдек, p53 оқсилининг вазифаларига таъсир кўрсатувчи бир нечта функционал аҳамиятга эга бўлган бир нуклеотидли полиморфизм (SNP) бўлиб, булар p53 оқсилининг фаоллигини пасайтириши ва саратон хавфининг ошишига ёрдам бериши мумкин ва бундай полиморфизмлар одам популяциясида мунтазам равишда аниқланади ва баҳоланади [18,19]. Кўп ўрганилган SNPдан бири - TP53 гени 4-экзониниг 47 кодони Pro47Ser (g1.11370 C>T, c,139C>T, p.P47S. rs1800371) да C>T нуклеотидлар алмашиниши натижасида юзага келадиган ва p53 нинг N-терминал трансактивация соҳасида жойлашган ноёб полиморфизми бўлиб, у пролин (CCG) ва серин (TCG) аминокислоталари алмашинувига олиб келади [20,21]. (2-расмга қаранг).



2-расм. **P53нинг функционал соҳалари ва унда rs1800371 полиморфизмининг жойлашиши [22].**

P53 нинг ёвойи Pro47 варианти билан, полиморфик Ser47 вариантини таққосланганда, унинг апоптозни қўзғатиш қобилияти 5 баробар юқорилигини кўрсатди. Сабаби, табиий Pro47 варианти, апоптозни қўзғатишда иккита (p53AIP1 va PUMA) p53 мақсадли генларини трансактивация қилиш ва MAPK1 оқсилига боғланиш, полиморфик Ser47 вариантига нисбатан яхшироқ эканлигидан далолат беради [23]. Демак, ушбу 47 кодондаги полиморфизм p53 оқсилининг про-апоптотик мақсадли генларини

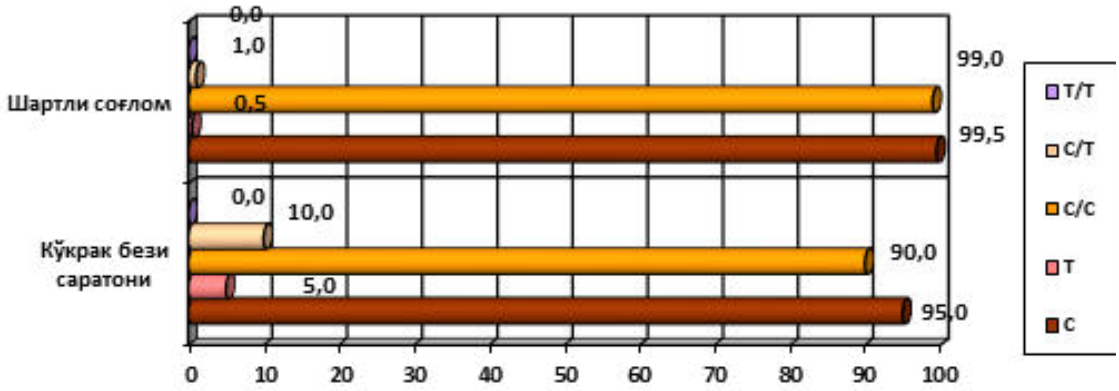
трансактивациялашдаги вазифаси туфайли функционал аҳамиятга эга. Жумладан, р53 оқсилининг Pro47Ser полиморф варианти саратон хавфи, ривожланиши ва терапия самарадорлигига таъсир қилиши мумкин [24,25]. Шуларни инобатга олган ҳолда ушбу илмий-тадқиқот иши ўзбек аёлларида КБС ривожланиши онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизмнинг аҳамиятини ўрганишга бағишланган.

Тадқиқотнинг мақсади. Онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизмининг аллел ва генотиплар частотасини таҳлил қилиш ва ўзбек аёлларида кўкрак бези саратони концерогенезидаги аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг материал ва усуллари. Ўзбек аёлларидан ушбу тадқиқотга 207 нафар олинди, шулардан асосий гуруҳни 100 нафар КБС билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳни 107 нафар шартли соғлом аёллар ташкил этди. ЎзР ССВ Республика ихтисослашган Онкология ва Радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимида маммография ва гистология текшируви натижалари асосида КБС ташҳиси қўйилган бемор аёллар олинди. Ушбу тадқиқотнинг молекуляр генетик текширувлари Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологиялар бўлимида қуйидагича ўтказилди. Ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан "АмплиПрайм Рибо-преп" (ООО «Некст Био», Россия) ва "Diatom ™ DNA Prep 100" (Лаборатория Изоген, Россия) тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) спектрофотометр ёрдамида текширилди. Онкосупрессор TP53 гени Pro47Ser полиморфизмини аниқлашда Литех (Россия) фирмасининг тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) амплификаторида амалга оширилди. ПЗР махсулотларининг мавжудлигини 3% агароза гелида электрофорез ўтказилиб, трансиллюминатор (Биоком UVT1) жихозида кўрилди. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили «WINPEPI 2016, Version 11.65» ва «EpiCalc 2000 Version 1.02» статистик компьютер дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижалари. Тадқиқотда жами 207 нафар аёллар, шулардан 100 нафари ўртача ёши 34-72 оралиғидаги КБС беморлари ва 107 нафари ўртача ёши 32-72 оралиғидаги шартли соғлом аёллар ташкил этди. Тадқиқот гуруҳларимизда TP53 гени Pro47Ser полиморфизми бўйича қуйидаги натижалар олинди (3-расмга қаранг). TP53 гени Pro47Ser полиморфизмини асосий гуруҳда аллеллар частоталарини тақсимланишини таҳлил қилиш асосида, назорат гуруҳига нисбатан фарқлари аниқланди. Шунингдек, Pro47Ser функционал жиҳатдан минор Т аллел беморларда, назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада устун келди (мос равишда, 5,0% ва 0,5%, χ^2=8,2; p=0,005; RR=10,7; 95% CI: 1,38-82,82; OR=11,2; 95% CI:1,42-88,38). Хавфсиз С аллели, аксинча, назорат гуруҳида, асосий гуруҳга нисбатан кўпроқ учради ва шу билан бирга, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етди: (99,5% нисбатан 95,0%, χ^2=8,2; p=0,005; RR=0,95; 95% CI: 0,92-0,98; OR=0,09;

95% CI: 0,01-0,70). Шундай қилиб, минор Т аллели кўкрак бези саратони ривожланишининг нисбий хавфини 10,7 баробар ва касаллик ривожланишининг эҳтимоллигини 11,2 маротоба оширади. КБС гуруҳи TP53 гени Pro47Ser полиморфизмини **C/C** генотип частоталарини тақсимланишини таҳлил қилиш асосида, назорат гуруҳига нисбатан фарқлар аниқланди. Шунингдек, Pro47Ser функционал жиҳатдан табиий C/C генотипи, назорат гуруҳида энг юқори – 99,0%, КБС билан касалланган беморларнинг гуруҳида 90,0% частоталарда топилди. Шу билан бирга, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етди: (χ^2=8,4; p=0,004; RR=0,1; 95% CI: 0,85-0,97; OR=0,08; 95% CI: 0,01-0,67). Функционал жиҳатдан хавфли *C/T* генотипи асосий ва назорат гуруҳларида учраш частоталарини таҳлили ўтказилганда (мос равишда, 10,0% ва 1,0%, χ^2=8,4; p=0,004; RR=10,7; 95% CI: 1,39-82,07; OR=11,8; 95% CI: 1,48-93,77) тенг эканлиги аниқланди. Шундай қилиб, хавфли C/T генотипни ташиш билан КБС ривожланиш хавфи, ушбу генотипга эга бўлмаган аёлларга қараганда, касаллик ривожланиш нисбий хавфини 10,7 баробар ва касаллик ривожланишининг эҳтимоллигини 11,8 маротоба ошириши аниқланди.



3-расм. **Тадқиқот гуруҳларида TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг учраш частотаси. Манба: [«Муаллифлар томонидан тузилган»]**

Хулоса қилиб шуни айтишимиз мумкинки, онкосупрессор TP53 ген Pro47Ser полиморфизми кўкрак бези саратони прогнози учун генетик маркёрлардан бири сифатида қўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз. Шуни алоҳида таъкидлаш керакки, Pro47Ser полиморфизмининг ноёб T/T генотипи ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида кузатилмади.

Иммуногистокимё (ИГК) текшируви ўтказилган 42 нафар КБС ташхиси қўйилган беморларда TP53 ген Pro47Ser полиморфизми билан ИГК яъни эстроген рецепторлари (ER), прогестерон рецепторлари (PR), одамнинг эпидермал ўсиш фактори рецепторлари 2 (Her2/neu) ва зарарли ҳужайраларнинг бўлиниш тезлигини белгилайдиган (Ki67) маркёрларининг боғлиқлик аҳамиятининг таҳлили ўтказилди (1 жадвалга қаранг).

1-жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени Pro47Ser полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги

rs1800371		ER-ҳолати		PR-ҳолати		Her2/neu-ҳолати		Ki 67-ҳолати	
Генотиплар	n	+	-	+	-	+	-	+	-
C/C	40	25	15	24	16	18	22	35	5
C/T	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Жами	42	26	16	25	17	19	23	36	6

Изоҳ: (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий; TT - генотип учрамади.

Манба: [«Муаллифлар томонидан тузилган»]

Ушбу жадвалда ИГК усули ёрдамида текширилган беморлар гуруҳида функционал жиҳатдан, хавфли ва хавфсиз генотипларни салбий ва ижобий гуруҳларда учраш частоталари таҳлил қилинганда, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлари фақатгина Ki67 маркёрида аниқланди. Ушбу жавалда КБС беморлари Ki67 рецепторининг TP53 ген Pro47Ser полиморфизмини C/C генотипли аёллари орасида боғлиқликни таҳлил қилинганида, бошқа ИГК маркёрларига нисбатан юқори эканлиги аниқланди. Демак, ушбу беморлардан 40 нафари C/C генотипли аёллар бўлиб, шулардан 35 нафарида (87,5%) мусбат ва қолган 5 нафарида (12,5%) манфий натижа кузатилди. Шундай қилиб, КБС беморлар аёлларидан 87,5% ушбу маркёрнинг дориларга таъсирчанлиги самарали, қолган 12,5% бемор аёлларда эса дориларга таъсирчанлиги самарасиз бўлиши аниқланди. Ушбу тадқиқотнинг гетерозиготали C/T генотипли 2 нафар беморлардан 1 нафарида (50,0%) Ki67 рецептори ижобий ва қолган 1 нафарида (50,0%) салбий кўрсаткич кузатилди. Бундан маълумки, КБС беморлари Ki67 рецепторининг дориларга таъсирчанлиги C/T генотипли 50,0% аёлларда ижобий ва қолган 50,0% аёлларда дориларга таъсирчанлиги салбий бўлиши аниқланди. Ушбу тадқиқотда рецессив гоммозиготали T/T генотип кузатилмади. Шунингдек, ушбу маълумотларни статистик таҳлил қилинганда гетерозигота C/T генотипи (мос равишда 50,0% ва 50,0%, χ^2=2,1; p=0,1; RR=6; 95% CI: 0,43-83,53; OR=7; 95% CI: 0,37-130,5). Аксинча, КБС хавфидан ҳимояловчи C/C генотип, статистик фарқлар чегараси аҳамиятли даражага етиши кузатилди (χ^2=2,1; p=0,1; RR=0,8; 95% CI: 0,59-1,23; OR=0,1; 95% CI: 0,007-2,67). Шундай қилиб, гетерозиготали C/T генотипни ташувчи манфий гурухга кирувчи беморларда КБС нинг кимёвий даволашдаги барқарорлигининг нисбий хавфини 6 марта ва эҳтимоллик нисбатини 7 мартага

ошириши аниқланди. Демак, ИГК ўтказилган КБС аёлларида TP53 гени rs1800371 локуси ва ИГК маркёрлари билан боғлиқлиги борлиги аниқланди. Биз ушбу TP53 гени rs1800371 полиморфизмини ИГК текширувлари ўтказилган КБС беморларини прогнозлашда генетик маркёр сифатида қўллаш мумкин деб хисоблаймиз.

Муҳокамалар. Кўкрак бези саратони ривожланиши учун бир нечта генетик хавф омиллари мавжуд бўлиб, бундай хавф омилларидан бири TP53 онкосупрессор гени ва унинг Pro47Ser полиморф варианти ҳисобланади [26,27]. Баъзи бир нечта тадқиқотларда ушбу полиморфизмнинг апоптоз фаоллиги ва КБС хавфи пайдо бўлишида иштироки ҳамда этник келиб чиқиши ёки ирқига боғлиқ бўлган тафовутлар ўрганилган [28,29]. Бироқ, ўзбек аёлларида TP53 гени Pro47Ser полиморфизмнинг КБС мойиллиги тўғрисида ҳеч қандай маълумот йўқ. Шуларни назарда тутган ҳолда, ушбу тадқиқот ишида ўзбек аёллари орасида КБС билан TP53 гени Pro47Ser полиморфизмнинг ролини баҳолаш илмий ва амалий аҳамиятга эгадир. Ушбу тадкикотда TP53 гени Pro47Ser полиморфизмни аллел ва генотипларини тарқалиши асосий ва назорат гуруҳларида аниқланди ва бошқа мамлакат аёлларида учраш частоталари билан таққосланди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Турли мамлакатларда, КБС чалинган беморлар ва соғлом аёлларда TP53 гени Pro47Ser полиморфизмнинг аллел ва генотип частоталари

Мамлакатлар	Аллеллар ва генотиплар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи		**OR (95% CI)**	**p – қий** мати	χ^2
		n	%	n	%			
Ўзбекистон Авезов Н.Ш.	Pro	190	95,0	213	99,5	-	-	-
	Ser	10	5,0	1	0,5	11,2(1,422-88,38)	0,004	8,2
	Pro/Pro	90	90,0	106	99,0	0,08(0,0106-0,676)		
	Pro/Ser	10	10,0	1	1,0	11,8(1,479-93,77)		8,4
	Ser/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	-
Қувайт Alawadi [30].	Pro	453	99,8	210	100	1,00	-	
	Ser	1	0,2	0	0,0	0,683 (0,649-0,720)	>0,99	
	Pro/Pro	226	99,6	105	100	1,00		
	Pro/Ser	1	0,4	0	0,0	0,682 (0,633–0,734)	>0,99	
	Ser/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	

Саудия Араби-стони Al-Qasem [24].	Pro	200	100	200	100	-	-	
	Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	
	Pro/Pro	100	100	100	100	-	-	
	Pro/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	
	Ser/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	
Ҳиндистон Sharma S. [23.].	Pro	399	99,7	400	100	-	-	
	Ser	1	0,25	0	0,0	-	-	
	Pro/Pro	199	99,5	200	100	-	-	
	Pro/Ser	1	0,5	0	0,0	-	-	
	Ser/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	
Африка-Америка Murphy M. E. [26.].	Pro	6160	98,4	7293	98,6	-	-	
	Ser	100	1,6	103	1,4	1,17(0,84- 1,62)	0,34	0,9
	Pro/Pro	3030	96,8	3595	97,2	0,868 (0,57-1,148)	0,32	0,9
	Pro/Ser	100	3,2	103	2,8	1,152 (0,871-1,523)		
	Ser/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	
Африка диаспораси Murphy M. E. [26].	Pro	3274	98,8	4013	98,9			
	Ser	40	1,2	45	1,1	1,1(0,710-1,672	0,695	0,1
	Pro/Pro	1617	97,6	1984	97,8	0,9(0,596-1,411)	0,694	0,1
	Pro/Ser	40	2,4	45	2,2	1,1(0,709-1,678)		
	Ser/Ser	0	0,0	0	0,0	-	-	-

Манба: [«Муаллифлар томонидан тузилган»]

Ўтказган илмий тадқиқот натижаларимизга асосан, этник ўзбек аёлларида TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг генотиплар таҳлилига кўра, асосий гуруҳда норма C/C генотип учраш даражаси 90,0%, назорат гуруҳидаги аёлларда 99,0% ташкил қилди. Гетерозигота C/T генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 10,0%, шартли соғлом аёлларда 1,0% ташкил этди. Қувайтлик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳида C/C генотипи 99,6%, назорат гуруҳидаги аёлларда 100,0% ташкил қилди. Гетерозигота C/T генотип КБС гурухида учраш даражаси 0,4% ташкил этган, шартли соғлом аёлларда C/T генотип аниқланмаган, мутант T/T генотиплари асосий ва назорат гуруҳларида учрамаган [30]. Саудия арабистонида асосий ва назорат гуруҳларидаги аёлларда C/C генотип учраш даражаси 100,0% ташкил этган [24]. Ҳиндистонда ушбу полиморфизм асосий

гуруҳда C/C генотип 99,5%, назорат гуруҳидаги аёлларда 100,0% ташкил этган. Гетерозигота C/T генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 0,5% ташкил этган ва шартли соғлом аёлларда бу генотип аниқланмаган, T/T генотиплари эса асосий ва назорат гуруҳлари аёлларида умуман учрамаган [23]. Африо Америкалик аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда C/C генотип учраш даражаси 96,8%, назорат гуруҳидаги аёлларда 97,2% ташкил қилган. Гетерозигота C/T генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 3,2%, шартли соғлом аёлларда 2,8% ташкил этган [26]. Африка диаспорасидаги аёлларда ушбу полиморфизм, асосий гуруҳда C/C генотип учраш даражаси 97,6%, назорат гуруҳидаги аёлларда 97,8% ташкил этди. Гетерозигота C/T генотип КБС гуруҳида учраш даражаси 2,4%, шартли соғлом аёлларда 2,2% ташкил этган [26]. Шундай қилиб, юқоридаги ўтказилган таҳлилларга асосланиб, ўзбек аёлларида TP53 гени Pro47Ser полиморфизм генотиплари, Осиё халқлари генотиплари частотасига мос келиши аниқланди.

Хулоса: Шундай қилиб, олинган натижалар ўзбек аёлларида TP53 генининг Pro47Ser полиморфизми КБС ривожланиш механизмида муҳим аҳамиятга эга эканлиги тасдиклади. TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг T аллели ва C/T генотипи КБС хавфини оширувчи, C аллели ва гомозиготли C/C генотипик варианти ушбу патологиянинг ривожланишига нисбатан ишончли ҳимоялаш (ҳимоя) вазифаларини ўташлиги тасдикланди. Демак, бундан кўриниб турибдики, онкосупрессор TP53 геннинг Pro47Ser полиморфизми КБС касаллиги ривожланиш эҳтимоллигини аниқлашда муҳим генетик маркёрлар сифатида кўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Т. 68. – №. 6. – С. 394-424.

2. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods //International journal of cancer. – 2019. – Т. 144. – №. 8. – С. 1941-1953.

3. American Cancer Society. Breast cancer facts figures 2019–2020// Cancer Soc.–2019.–С.1-44.

4. Anthis N. J., Kavanaugh-Lynch M. H. E. The Global Challenge to Prevent Breast Cancer: Surfacing New Ideas to Accelerate Prevention Research. – 2020.

5. Наврузов С. Н., Алиева Д. А. Онкология Узбекистана: достижения и перспективы //Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21. – №. 1-2.

6. Худайкулов Т. К., Худайкулов А. Т. Заболеваемость раком молочной железы в Узбекистане // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – №. 2 (24).

7. Makwane N., Saxena A. Study of mutations in p53 tumour suppressor gene in human sporadic breast cancers // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2009. – V. 24, № 3. – P. 223-228.

8. Behfarjam F., Rostamzadeh J., Zarei M. A., Nikkhoo B. Association of two

polymorphic codons in P53 and ABCC1 promoter with prostate cancer // Iranian journal of biotechnology. – 2015. – V. 13, № 1. – P. 49-54.

9. Bouaoun L., Sonkin D., Ardin M., Hollstein M., Byrnes G., Zavadil J., Olivier M. TP53 variations in human cancers: new lessons from the IARC TP53 database and genomics data // Human mutation. – 2016. –V. 37, №9. – P. 865-876.

10. Campo E., Cymbalista F., Ghia, P., Jäger U., Pospisilova S., Rosenquist R., Stilgenbauer S. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics // Haematologica. – 2018. – V. 103, № 12. – P. 1956-1968.

11. Ismaeel A. G. New Approach for Prediction Pre-cancer via Detecting Mutated in Tumor Protein P53 // arXiv preprint arXiv. – 2013. – V. 1310, № 2182, – P. 1-6.

12. Bai X., Zhang E., Ye H., Nandakumar V., Wang Z., Chen L., Gao J. PIK3CA and TP53 gene mutations in human breast cancer tumors frequently detected by ion torrent DNA sequencing // PloS one. – 2014. – V. 9, № 6. – P. 1-9.

13. Naccarati A., Polakova V., Pardini B., Vodickova L., Hemminki K., Kumar R., Vodicka P. Mutations and polymorphisms in TP53 gene—an overview on the role in colorectal cancer // Mutagenesis. – 2012. – V. 27, № 2. – P. 211-218.

14. Teodoro J. G., Evans S. K., Green M. R. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome // Journal of molecular medicine. – 2007. – V. 85, № 11. – P. 1175-1186.

15. Kastenhuber E. R., Lowe S. W. Putting p53 in context // Cell. – 2017. – V. 170, № 6. – P. 1062-1078.

16. e Silva K. S. F. Journal of Family Medicine and Disease Prevention. – 2019. – V. 5, № 1. – P. 2469-5793.

17. Sprague B. L., Trentham-Dietz A., Garcia-Closas M., Newcomb P. A., Titus-Ernstoff L., Hampton J. M., Egan K. M. Genetic variation in TP53 and risk of breast cancer in a population-based case–control study // Carcinogenesis. – 2007. – V. 28, № 8. – P.1680-1686.

18. Moradinasab M., Ostovar A., Nabipour I., Eghbali S. S., Vahdat K., Ghaderi A., Ravanbod M. R. TP53 codon 72 genetic polymorphism, rs1042522, Modifies the association between tobacco smoking and breast cancer risk// Iranian Red Crescent Medical Journal.– 2017.–V.19,№ 10.– P. 1-8.

19. Icen-Taskin I., Irtegun-Kandemir S., Munzuroglu O. TP53 rs1042522 polymorphism and early-onset breast cancer // Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2020. – P. 20-25.

20. Pietsch E. C., Humbey O., Murphy M. E. Polymorphisms in the p53 pathway // Oncogene. – 2006. – V. 25, № 11. – P. 1602-1611.

21. Sameer A. S., Shah Z. A., Syeed N., Banday M. Z., Bashir S. M., Bhat B. A., Siddiqi M. A. TP53 Pro47Ser and Arg72Pro polymorphisms and colorectal cancer predisposition in an ethnic Kashmiri population // Genet Mol Res. – 2010. – V. 9, № 2. – P. 651-660.

22. Basu S., Murphy M. E. Genetic modifiers of the p53 pathway // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2016. – V. 6, № 4. – P. a026302.

23. Sharma S., Sambyal V., Guleria K., Manjari M., Sudan M., Uppal M. S., Gupta A. TP53 polymorphisms in sporadic North Indian breast cancer

patients // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – V. 15, № 16. – P. 6871-6879.

24. Al-Qasem A., Toulimat M., Tulbah A., Elkum N., Al-Tweigeri T., Aboussekhra, A. The p53 codon 72 polymorphism is associated with risk and early onset of breast cancer among Saudi women // Oncology letters. – 2012. – V. 3, № 4. – P. 875-878.

25. Pietsch E. C., Humbey O., Murphy M. E. Polymorphisms in the p53 pathway // Oncogene. – 2006. – V. 25, № 11. – P. 1602-1611.

26. Murphy M. E., Liu S., Yao S., Huo D., Liu Q., Dolfi S. C., Ambrosone C. B. A functionally significant SNP in TP53 and breast cancer risk in African-American women // NPJ Breast Cancer. – 2017. – V. 3, № 1. – P. 1-4.

27. Whibley C., Pharoah P. D. P., Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications // Nature reviews cancer. – 2009. – V. 9, № 2. – P. 95-107.

28. Ruggeri R. M., Vicchio T. M., Giovinazzo S., Certo R., Alibrandi A., Trimarchi F., Trovato M. TP53 polymorphism may contribute to genetic susceptibility to develop Hashimoto's thyroiditis // Journal of endocrinological investigation. – 2015. – V. 38, № 11. – P. 1175-1182.

29. Lane D. p53: out of Africa // Genes and development. – 2016. – V. 30, № 8. – P. 876-877.

30. Alawadi S., Ghabreau L., Alsaleh M., Abdulaziz Z., Rafeek M., Akil, N., Alkhalaf M. P53 gene polymorphisms and breast cancer risk in Arab women // Medical oncology. – 2011. – V. 28, № 3. – P. 709-715.

РЕЗЮМЕ
РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА PRO47SER ГЕНА ОНКОСУПРЕССОРА TP53 В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН УЗБЕКИСТАНА

Авезов Нодиржон Шахрикулович[1,2], Кадырова Дильбар Абдуллаевна[2], Усмонова Шахноза Тохиржоновна[4], Бобоев Кодиржон Тўхтабоевич[3]

[1]Институт биофизики и биохимии при НУУзб,
[2]Ташкентский фармацевтический институт, Республиканский специализированный гематологический научно-прикладной медицинский центр при Минздраве РУзб.,
[4]Ташкентский педиатрический медицинский институт
nodir-ibh@mail.ru

Ключевые слова: *женщины узбекской национальности, рак молочной железы. Ген онкосупрессора* TP53, полиморфизм одиночных нуклеотидов, Pro47Ser, rs1800371, иммуногистохимия.

Ассоциация редкого полиморфизма Pro47Ser гена онкосупрессора TP53 с риском развития рака молочной железы изучалась во многих странах и в различных этнических группах. Однако исследований, посвященных влиянию полиморфизма Pro47Ser гена онкосупрессора TP53 на развитие рака

молочной железы у узбекских женщин, не проводилось. В данной статье впервые проведен анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro47Ser гена онкосупрессора TP53 у 207 узбекских женщин. Целью исследования был анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro47Ser гена онкосуппрессора TP53 и оценка его значимости в развитии рака молочной железы у узбекских женщин. Методы исследования - ДНК выделяли из периферической крови исследуемых групп с помощью наборов «AmpliPrime Ribo-prep» и «Diatom TM DNA Prep 100». Количество и качество ДНК проверяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000. Полиморфизм Pro47Ser гена онкосупрессора TP53 проверяли с помощью набора для генетического тестирования «Литех» (Россия) согласно инструкции производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили на амплификаторе 2720 «Applied Biosystems» (США). Наличие продуктов ПЦР выявляли электрофорезом в 3% агарозном геле и визуализировали с помощью трансиллюминатора (Biocom UVT1). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм Pro47Ser гена онкосупрессора TP53 играет важную роль в развитии рака молочной железы, что указывает на его участие в канцерогенезе рака молочной железы. Минорный аллель T полиморфизма гена онкосупрессора Pro47Ser присутствует у 5,0% больных раком молочной железы и у 0,5% женщин контрольной группы. Установлено, что аллель T данного полиморфизма ассоциирован с относительным риском и отношением шансов развития рака молочной железы (χ^2 = 8,2; p = 0,005; RR = 10,7; 95% CI: 1,38–82,82; OR = 11,2; 95% CI: 1,42–88,38). Таким образом, минорный аллель T увеличивает относительный риск развития рака молочной железы в 10,7 раза, а вероятность развития заболевания – в 11,2 раза. Также при анализе частот функционально опасного генотипа C/T в основной и контрольной группах было выявлено их равенство (10,0% и 1,0%, χ^2 = 8,4; p = 0,004; RR = 10,7; 95% CI: 1,39–82,07; OR = 11,8; 95% CI: 1,48–93,77 соответственно). Таким образом, установлено, что риск развития рака молочной железы у носительницы опасного генотипа C/T увеличивает относительный риск развития заболевания в 10,7 раза, а вероятность развития заболевания – в 11,8 раза по сравнению с женщинами без данного генотипа. В заключение можно сказать, что полиморфизм Pro47Ser гена онкосупрессора TP53 может быть использован в качестве одного из генетических маркеров прогноза рака молочной железы.

SUMMARY
THE ROLE OF THE ONCOSUPRESSOR TP53 GENE PRO47SER POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER IN UZBEKISTAN WOMEN

Avezov Nodirjon Shaxrikulovich[*1,2], Kadirova Dilbar Abdullaevna[2], Usmonova Shaxnoza Toxirjonovna[4], Boboev Qodirjon Tukhtaboevich[3]

[1]Institute of Biophysics and Biochemistry at NUUzb, [2]Tashkent Pharmaceutical Institute, [3]Republican Specialized Hematological Research and Applied Medical Center at the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, [4]Tashkent Pediatric Medical Institute

nodir-ibh@mail.ru

Keywords: *Uzbek women, breast cancer. oncosupressor TP53 gene, single nucleotide polymorphism, Pro47Ser, rs1800371, immunohistochemistry.*

The association between the rare Pro47Ser polymorphism of the oncosuppressor TP53 gene and the risk of developing breast cancer has been studied in many countries and in different ethnic groups. However, no studies have been conducted on the effect of the oncosuppressor TP53 gene Pro47Ser polymorphism on the development of breast cancer in Uzbek women. In this article, for the first time, an analysis of the allele and genotype frequencies of the TP53 gene Pro47Ser polymorphism was conducted in 207 Uzbek women. The aim of the study was to analyze the allele and genotype frequencies of the oncosuppressor TP53 gene Pro47Ser polymorphism and assess its significance in the development of breast cancer in Uzbek women. Methods of the study - DNA was isolated from the peripheral blood of the study groups using the "AmpliPrime Ribo-prep" and "Diatom TM DNA Prep 100" kits. The quantity and quality of DNA were checked using a NanoDrop 2000 spectrophotometer. The oncosuppressor TP53 gene Pro47Ser polymorphism was checked using the Litekh (Russia) genetic test kit according to the manufacturer's instructions. Polymerase chain reaction (PCR) was performed on a 2720 "Applied Biosystems" (USA) amplifier. The presence of PCR products was detected by electrophoresis on a 3% agarose gel and visualized using a transilluminator (Biocom UVT1). The results of this study indicate that the oncosuppressor TP53 gene Pro47Ser polymorphism is important in the development of breast cancer, which indicates its participation in breast cancer carcinogenesis. The minor T allele of the oncosuppressor gene TP53 Pro47Ser polymorphism is present in 5.0% of patients with breast cancer and 0.5% of women in the control group. It was found that the T allele of this polymorphism is associated with a relative risk and odds ratio for the development of breast cancer (χ^2=8.2; p=0.005; RR=10.7; 95% CI: 1.38-82.82; OR=11.2; 95% CI:1.42-88.38). Thus, the minor T allele increases the relative risk of developing breast cancer by 10.7 times and the likelihood of developing the disease by 11.2 times. Also, when analyzing the frequencies of the functionally dangerous *C*/T genotype in the main and control groups, it was found that they were equal (10.0% and 1.0%, χ^2=8.4; p=0.004; RR=10.7; 95% CI: 1.39-82.07; OR=11.8; 95% CI: 1.48-93.77, respectively). Thus, it was found that the risk of developing breast cancer with the carrier of the dangerous *C*/T genotype increases the relative risk of developing the disease by 10.7 times and the probability of developing the disease by 11.8 times, compared to women without this genotype. In conclusion, we can say that the oncosuppressor gene TP53 Pro47Ser polymorphism can be used as one of the genetic markers for the prognosis of breast cancer.

УДК: 618.177-008.64:616.43-008.64

ЭНДОКРИН ГЕНЕЗЛИ БЕПУШТЛИКДА ГОРМОНАЛ ДИСБАЛАНС ВА УНИНГ ДИАГНОСТИК-ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Анварова Шахноза Абдукаюмовна, Шукуров Фархад Ишкулович

Тошкент давлат тиббиёт университети
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *эндокрин бепуштлик, гормонал дисбаланс, антимюллер гормон, пролактин, ТТГ, ЛГ/ФСГ нисбати, ROC таҳлил.*

Кириш. Эндокрин генезли бепуштлик (гиперпролактинемия, гипотиреоз, гиперандрогенемия/ТПС) репродуктив ёшдаги аёлларда бепуштликнинг 30–40% ҳолатларини ташкил этади. Гормонал дисбаланс гипоталамо-гипофиз-тухумдон ва гипоталамо-гипофиз-тиреоид ўқлари фаолиятининг бузилиши орқали намоён бўлади.

Мақсад. Эндокрин генезли бепушт аёлларда гормонал дисбаланс хусусиятларини таҳлил қилиш ҳамда гормонал кўрсаткичларнинг фертилликни прогнозлашдаги аҳамиятини баҳолаш.

Материал ва усуллар. 2022–2025 йилларда ТДТУ клиник базаларида 120 нафар аёл (18–40 ёш) ўрганилди. Иштирокчилар 4 та гуруҳга ажратилди: I – гиперпролактинемия (n=30), II – гипотиреоз (n=30), III – гиперандрогенемия/СПЯС (n=30), назорат гуруҳи (n=30). Барча беморларда гормонал таҳлиллар (ПРЛ, ТТГ, Т3, Т4, ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ, тестостерон, DHEA-S) ECLIA усулида, тухумдон эхографияси трансвагинал УТТ орқали ўтказилди. Статистик таҳлилда t-тест, χ^2, корреляция ва ROC таҳлил қўлланилди.

Натижалар. I гуруҳда пролактин (ПРЛ) даражаси кескин ошганлиги аниқланди (61,2±2,1 нг/мл, p<0,001), бу ҳолат ФСГ ва ЛГ кўрсаткичларининг нисбатан пасайиши билан уйғун бўлиб, ўртача АМГ даражаси 1,98±0,52 нг/мл ни ташкил этди. II гуруҳда тиреотроп гормон (ТТГ) кўрсаткичи юқори бўлиб қайд этилди (6,8±0,22 мкХЕ/мл, p<0,001), эркин тироксин (fT4) даражаси пасайган (14,8±0,47 пмоль/л), АМГ эса 2,01±0,48 нг/мл ни ташкил этди. III гуруҳда ЛГ/ФСГ нисбати 2,1 га етганлиги (p<0,001), тестостерон ва DHEA-S даражаларининг юқорилаши, АМГнинг эса 5,6±0,19 нг/мл га етганлиги кузатилди. Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, АМГ ва ЛГ/ФСГ нисбати ўртасида кучли мусбат боғлиқлик аниқланди (r=+0,91; p<0,01), тестостерон ва DHEA-S ўртасида жуда кучли корреляция қайд этилди (r=+0,96), ФСГ ва АМГ кўрсаткичлари ўртасида кучли салбий боғлиқлик кузатилди (r=–0,88), шунингдек ТТГ ва ПРЛ ўртасида ўртача мусбат боғлиқлик мавжудлиги тасдиқланди (r=+0,66). ROC таҳлил натижалари эса асосий гормонал маркерларнинг юқори диагностик аҳамиятга эга экан-

лигини кўрсатди: ПРЛ (AUC=0,97), ТТГ (AUC=0,98) ва ЛГ/ФСГ нисбати (AUC=0,96).

Хулоса. ПРЛ, ТТГ ва ЛГ/ФСГ нисбати эндокрин генезли бепуштликни дифференциал ташхислаш учун ишончли биомаркерлардир. АМГ тухумдон захирасини баҳолашда қўшимча прогностик маркер сифатида аҳамиятли. Гормонал профилнинг комплекс таҳлили индивидуал клиник тактика танлашда самарали усул ҳисобланади.

Кириш. Эндокрин генезли бепуштлик (гиперпролактинемия, гипотиреоз, тухумдонлар поликистоз синдроми ва бошқа эндокрин дисфункциялар) репродуктив ёшдаги аёлларда бепуштликнинг энг кенг тарқалган ва клиник жиҳатдан аҳамиятли турларидан бири ҳисобланади [1-3]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ва халқаро эпидемиологик маълумотларга кўра, репродуктив ёшдаги жуфтликларнинг тахминан ҳар олтинчиси турли шаклдаги бепуштлик муаммосига дуч келади, уларнинг 30–40% ҳолатлари эндокрин дисфункциялар билан боғлиқ [4-6]. Бу ҳолат аёлларда овуляциянинг йўқолиши, фолликулогенезнинг бузилиши ва гормонал гомеостазнинг издан чиқиши билан кечиб, тухумдон захирасининг эрта сарфланиши ва репродуктив имкониятларнинг чекланишига олиб келади [7-10]. Гормонал дисбаланс эндокрин бепуштликнинг марказий механизми сифатида гипофиз-тухумдон ва гипоталамус-гипофиз-тиреоид ўқи фаолиятидаги ўзгаришлар, шунингдек, андроген ва эстрогенлар ўртасидаги мутаносибликнинг бузилиши орқали намоён бўлади. Масалан, гиперпролактинемияда пролактиннинг ортиқча секрецияси гонадотроп гормонларнинг тўсилишига ва овуляциянинг йўқолишига олиб келади [11], гипотиреозда тиреоид гормонлар дефицити орқали фолликул ривожланиши сустлашади [12-14], гиперандрогенемия эса тухумдонларда кўп сонли антрал фолликуллар тўпланиши ва овулятор дисфункция билан кечади [15-17]. Сўнгги йилларда эндокрин генезли бепуштликда гормонал дисбалансни чуқурроқ ўрганиш ва унинг репродуктив функцияга таъсирини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар кенгаймоқда. Хусусан, антимюллер гормони (АМГ), фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинизирловчи гормон (ЛГ), эстрадиол, пролактин ва тестостерон каби гормон кўрсаткичлари тухумдон захираси ва фертиллик потенциалининг асосий маркерлари сифатида эътироф этилмоқда [18]. Бироқ, уларнинг изоляцияланган ҳолда қўлланилиши кўпинча аниқ ташхис ва прогноз беришда етарли эмас [19]. Шу боис, гормонал профилнинг комплекс таҳлили ва бир нечта маркерларнинг интеграцияланган қўлланилиши ташхис ва прогноз самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин [20]. Халқаро амалиётда POSEIDON ва ESHRE каби йирик консенсус ҳужжатлари гормонал маркерларни тухумдон захирасини баҳолашда асосий мезонлар сифатида тавсия қилмоқда [21,22]. Шу билан бирга, маҳаллий шароитларда эндокрин бепуштликнинг турли шаклларида гормонал дисбаланснинг аниқ кўринишлари, уларнинг репродуктив прогноз ва клиник тактика танлашдаги аҳамияти етарли даражада тадқиқ этилмаган.

Тадқиқот мақсади эндокрин генезли бепушт аёлларда гормонал дисбаланснинг хусусиятларини таҳлил қилиш ҳамда гормонал кўрсаткичларнинг фертилликни прогнозлаш ва индивидуал клиник тактика танлашдаги диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Ушбу проспектив тадқиқот 2022–2025 йиллар давомида Тошкент давлат тиббиёт университети клиник базаларида ўтказилди. Жами 120 нафар репродуктив ёшдаги (18–40 ёш) аёллар тадқиқотга жалб қилинди. Барча иштирокчилар клиник, лаборатор ва инструментал текширувлардан ўтказилиб, улар клиник ҳолатга кўра тўртта гуруҳга ажратилди: I-гуруҳ (n=30) — гипофизар дисфункция фонидаги гиперпролактинемия билан боғлиқ бепушт аёллар; II-гуруҳ (n=30) — тиреоид дисфункция фонидаги гипертиреотропинемия билан боғлиқ бепушт аёллар; III-гуруҳ (n=30) — овулятор дисфункция фонидаги гиперандрогенемия билан боғлиқ бепушт аёллар; назорат гуруҳи (n=30) — клиник ва лаборатор кўрсаткичлари меъёрда бўлган соғлом аёллар.

Тадқиқотга киритиш мезонларига 18–40 ёшдаги, камида 12 ойдан ортиқ давом этувчи бепуштликка эга, гиперпролактинемия, тиреоид дисфункция ёки гиперандрогенемия лаборатор жиҳатдан тасдиқланган ҳолатлар, трансвагинал УТТ орқали тухумдон захирасини баҳолаш имконияти ва тадқиқотда иштирок этишга ёзма розилик берган аёллар киритилди. Тадқиқотга киритмаслик мезонлари сифатида 40 ёшдан катта ёки перименопаузал аёллар, органик генитал патология (эндометриоз, миома, най-перитонеал омил), сўнгги олти ой ичида гормонал терапия қабул қилганлар, қандли диабет ва бошқа оғир соматик касалликлар, шунингдек клиник маълумотлари тўлиқ бўлмаган иштирокчилар белгиланди. Ташхислаш мезонлари қуйидагича: гиперпролактинемия – қонда пролактин даражасининг 25 нг/мл дан юқори бўлиши (≥2 марта таҳлил билан тасдиқланган); тиреоид дисфункция – ТТГ даражасининг ≥4,5 мМЕ/л ёки эркин тироксин (fT4) даражасининг меъёрдан пастлиги; гиперандрогенемия – тестостерон даражасининг юқорилаши ва Роттердам критерийлари асосида тухумдонлар поликистоз синдроми ташхиси. Барча иштирокчиларда гормонал таҳлиллар ўтказилиб, қонда пролактин, тиреотроп гормон (ТТГ), эркин тироксин (fT4), тестостерон, эстрадиол, фолликулостимулловчи гормон (ФСГ), лютеинизирловчи гормон (ЛГ) ва антимюллер гормон (АМГ) даражалари иммунохемилюминесцент усулда (ECLIA, Immulite 2000 XPi, Siemens, АҚШ) аниқланди. Эхографик баҳолаш трансвагинал УТТ (Voluson E8, GE Healthcare, АҚШ) орқали амалга оширилиб, тухумдон ҳажми, антрал фолликулалар сони ва эндометрий қалинлиги ўлчанди. Олинган маълумотлар SPSS Statistics v.26.0 (IBM, АҚШ) дастури ёрдамида статистик таҳлил қилинди. Натижалар ўртача ± стандарт хато (M±m) кўринишида тақдим этилди, гуруҳлар орасидаги фарқ Student t-тести ва χ^2 тести билан баҳоланди. Корреляция алоқалари Пирсон коэффициенти асосида аниқланди. Диагностик аҳамият ROC таҳлил орқали баҳоланиб, AUC кўрсаткичи ҳисобланди. $p<0,05$ қиймати статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг мухокамаси. Тадқиқот натижлари I-гуруҳдаги аёлларда ПРЛ даражаси кескин юқори эканлиги аниқланди (61,2±2,1 нг/мл), бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан (16,8±0,55 нг/мл) 3,6 баробар юқори бўлиб, статистик аҳамиятга эга фарқ кузатилди (p<0,001). Ушбу гуруҳда фолликулостимуляцияловчи гормон (ФСГ) ва лютеинловчи гормон (ЛГ) даражаларида гипоталамик-гипофизар тизим фаолиятининг фонидаги супрессив таъсир билан боғлиқ нисбий пасайиш кузатилди. Хусусан, ФСГ даражаси ўртача 4,5 ± 1,3 ХЕ/л, ЛГ даражаси эса 3,9 ± 1,1 ХЕ/л ни ташкил этди. Эстрадиол (Е2) даражаси норманинг паст чегарасига яқин бўлиб, ўртача 89,2 ± 14,5 пмоль/л даражада аниқланди. АМГ кўрсаткичи ўртача 1,98 ± 0,52 нг/мл бўлиб, ушбу гуруҳда тухумдон захирасининг маълум даражада пасайганлигини англатади. Бу гормонал ўзгаришлар репродуктив функциянинг сустлашган ҳолати ва гипогонадизм элементлари билан уйғун эканлигини кўрсатади.

II- гуруҳидаги беморларда ТТГ даражаси юқори (6,8±0,22 мкХЕ/мл) (p<0,001) ва Т4 даражаси паст (14,8±0,47 пмоль/л) бўлиб, гипотиреоз ҳолати тасдиқланди ва шу билан бирга эркин триийодтиронин (Т3) даражасининг ҳам пастлаши (3,2±0,11 пмоль/л) аниқланди (p<0,001). Т3 гормонининг пастлиги, айниқса, тўқималарда метаболик фаолликнинг пасайишини ва гипотиреоз оғирлик даражасини баҳолашда муҳим бўлиб, тиреоид функцияни тўлиқ акс эттиради. Шу билан бирга, тадқиқот натижаларига кўра, тиреоид пероксидазага қарши антителолар (anti-TPO) миқдори ўртача 382 ± 45 ХЕ/мл даражасида аниқланди, бу кўрсаткич аутоиммун тиреопатия эҳтимолини юксалтирувчи муҳим иммунологик маркер сифатида баҳоланди. Гонадотроп гормонлар таҳлилида фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) даражаси ўртача 5,1 ± 1,2 ХЕ/л, лютеинловчи гормон (ЛГ) даражаси эса 4,3 ± 1,0 ХЕ/л ни ташкил этиб, бу кўрсаткичлар фолликулогенез жараёнида сусайиш ҳолатини акс эттирди. Эстрадиол (Е2) миқдори ўртача 86,7 ± 12,8 пмоль/л даражасида аниқланган бўлиб, норманинг паст чегарасига яқинлашган ҳолат сифатида баҳоланди. Тухумдон захирасининг биомаркери бўлган антимюллер гормони (АМГ) даражаси ўртача 2,01 ± 0,48 нг/мл ни ташкил этди. Пролактин (ПРЛ) кўрсаткичи эса гипоталамик тирео-пролактин боғлиқлигини инобатга олган ҳолда назорат гуруҳига нисбатан бироз юқорироқ бўлгани қайд этилди — ўртача 24,7 ± 0,84 нг/мл, ва ушбу фарқ статистик жиҳатдан ишончли ҳисобланди (P < 0,05). Бу гормонал ўзгаришлар тиреоид дисфункция фонида гипоталамо-гипофизар-овариал ўқдаги мувозанатсизликни акс эттириб, эндокрин генезли репродуктив дисфункция механизмини янада тўлиқроқ англаш имконини беради.

III-гуруҳдаги аёлларда ЛГ/ФСГ нисбати сезиларли даражада юқори бўлиб, ЛГ даражаси ФСГга нисбатан устун келди (ЛГ – 10,8±0,35 ХЕ/л; ФСГ – 5,2±0,17 ХЕ/л; ЛГ/ФСГ=2,1; p<0,001). Бундай пропорция ҳақиқий ТПС ни кўрсатади. Шунингдек, тестостерон даражаси юқори (2,9±0,093 нмоль/л) ва DHEA-S даражаси 4,3±0,15 мкмоль/л этиб аниқланди, бу ҳолат тухумдон ва адренал манбадаги гиперандроге-

нияни акс эттиради. АМГ миқдори 5,6±0,19 нг/мл бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,5 баробар юқори эканлиги аниқланди (p<0,001). Эстрадиол даражаси 112,4±3,8 пмоль/л билан, гонадотроп изоҳларнинг тартибсиз бўлиши эҳтимолидан дарак берди.

Назорат гуруҳидаги аёлларда барча гормонлар референт меъёрлар доирасида бўлиб, ПРЛ – 16,8±0,55 нг/мл, ФСГ – 6,3±0,21 ХЕ/л, ЛГ – 5,4±0,18 ХЕ/л, Е2 – 104,6 ± 3,5 пмоль/л, АМГ – 2,3±0,074 нг/мл, ТТГ – 2,1±0,069 мкХЕ/мл, Т4 – 14,8±0,46 пмоль/л ва Т3 – 4,9±0,16 пмоль/л даражасини ташкил этди (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларнинг гормонал ҳолати кўрсаткичлари, M±m

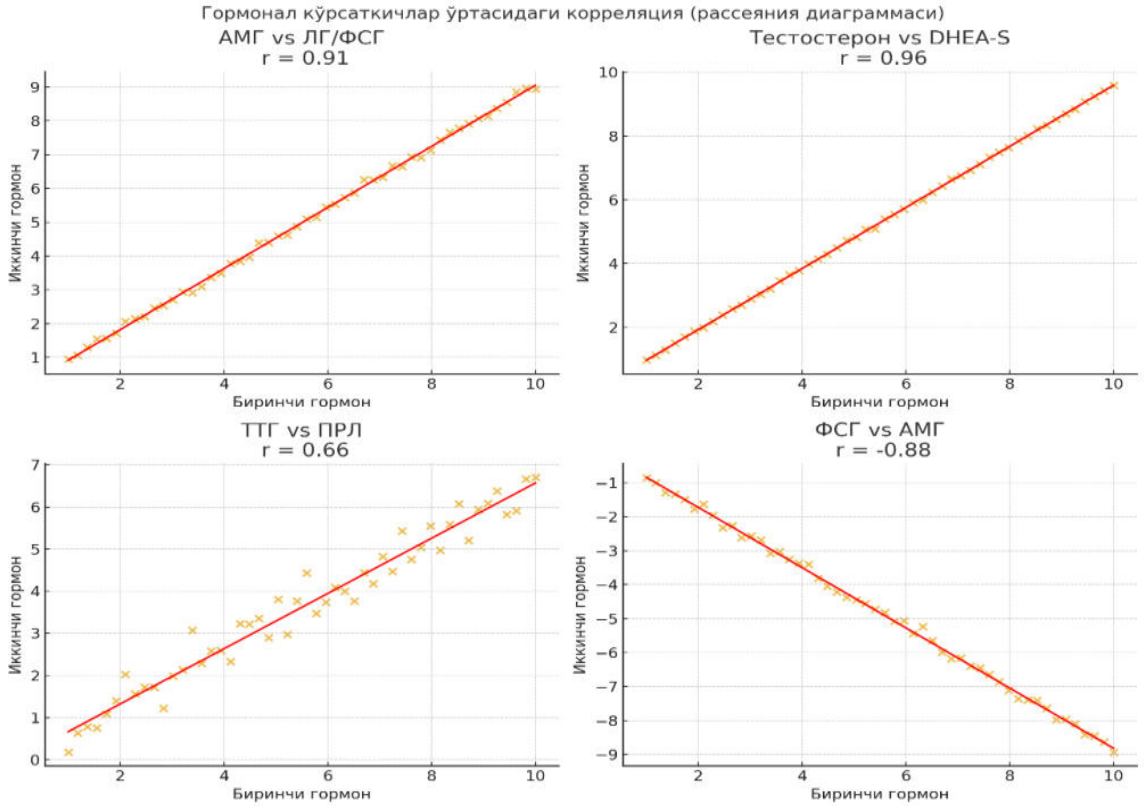
Гормонлар	I **гуруҳ** (n=30)	II **гуруҳ** (n=30)	III **гуруҳ** (n=30)	**Назорат гуруҳи** (n=30)
ПРЛ (нг/мл)	61,2±2,1***	24,7±0,84***^^^	18,2±0,61^^^&&&	16,8±0,55
ФСГ (мМЕ/мл)	14,9±0,49***	15,6±0,52***	5,2±0,17***^^^&&&	6,3±0,21
ЛГ (мМЕ/мл)	13,2±0,44***	13,9±0,47***	10,8±0,35***^^^&&&	5,4±0,18
Е2 (пмоль/л)	24,5±0,79***	22,8±0,74***	112,4±3,8^^^&&&	104,6±3,5
Прогестерон (нг/мл)	1,6±0,059***	1,7±0,067***	1,8±0,061***^&&&	2,9±0,092
Тестостерон (нмоль/л)	1,5±0,050***	1,6±0,056***	2,9±0,093***^^^&&&	0,85±0,029
DHEA-S (мкмоль/л)	3,1±0,10	3,0±0,10	4,3±0,15***^^^&&&	3,2±0,11
АМГ (нг/мл)	1,65±0,057***	1,35±0,046***	5,6±0,19***^^^&&&	2,3±0,074
ТТГ (мкХЕ/мл)	2,3±0,079*	6,8±0,22***^^^	2,4±0,081*&&&	2,1±0,069
Т3 (пмоль/л)	3,4±0,12***	3,2±0,11***	5,0±0,16^^^&&&	4,9±0,16
Т4 (пмоль/л)	14,9±0,49	14,8±0,47	15,1±0,49	14,8±0,46

Изоҳ: * – назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*-P<0,05, **-P<0,01, ***-P<0,001). ^ - I-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^-P<0,05, ^^^-P<0,001). & - II-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&&&-P<0,001)

Тадқиқот натижалари эндокрин генезли бепуштлик турлари ўртасидаги гормонал фарқлар аниқ ва клиник жиҳатдан муҳим эканлигини кўрсатди. Энг кескин фарқлар ПРЛ, ТТГ, ЛГ/ФСГ ва АМГ кўрсаткичларида қайд этилди (p<0,001). Ушбу кўрсаткичлар келгусида дифференциал ташхислаш ва индивидуал терапевтик ёндашув моделларини ишлаб чиқишда аҳамиятли бўла-

ди. Корреляцион таҳлил натижалари гормонал кўрсаткичлар ўртасида бир қатор клиник ва патогенетик аҳамиятга эга боғлиқликлар мавжудлигини аниқлаш имконини берди. Тадқиқотда қайд этилган энг юқори корреляцион боғлиқлик АМГ ва ЛГ/ФСГ нисбати ўртасида аниқланди (r = +0,91; p<0,01), бу тухумдонлар поликистоз синдроми мавжуд беморларда тухумдонлар захирасиининг юқорилиги фонида ЛГ даражасининг ФСГга нисбатан устун келиши билан изоҳланади. Ушбу тенденция ТПС учун патогномоник биомаркер ҳисобланади ва ташхисни аниқлашда юқори самарага эга.

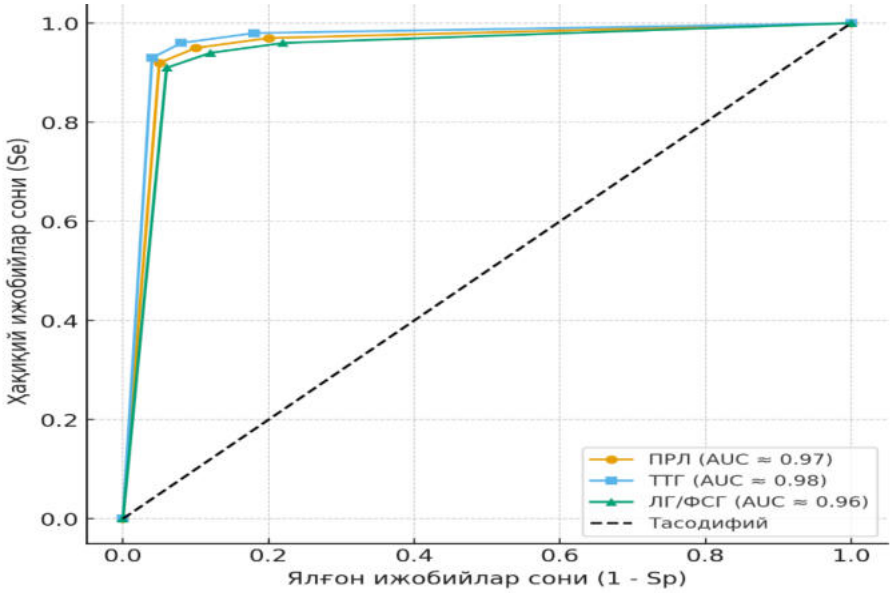
Шунингдек, тестостерон ва DHEA-S ўртасида жуда кучли мусбат корреляция кузатилди (r = +0,96; p<0,01). Бу ҳолат андроген гормонларнинг тухумдон ва адренал манбада синтезланишидаги уйғунликни тасдиқлайди ва гиперандрогения манбаини баҳолашда фойдалидир. ТТГ ва ПРЛ кўрсаткичлари ўртасида ўрта даражада мусбат корреляция қайд этилди (r = +0,66; p<0,05), бу гипотиреоз ҳолатида тиреотроп гормон орқали гипофизар пролактин секрециясидаги ўзгаришлар билан боғлиқ. Бу боғлиқлик аутоиммун тиреоидитга чалинган бепушт беморларда пролактин миқдорининг рефлексив равишда кўтарилиши эҳтимолини тасдиқлайди. ФСГ ва АМГ кўрсаткичлари ўртасида кучли салбий корреляция аниқланди (r = –0,88; p<0,01), яъни тухумдон захираси камайган сари ФСГ даражаси ортиши кузатилди. Бу ҳолат овариал фаолликнинг регулятор механизмини акс эттиради ва АМГнинг тухумдон захираси бўйича асосий биомаркер сифатидаги аҳамиятини яна бир бор тасдиқлайди (1-расм).



1-расм.Гормонал кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцияли боғлиқлиги

Умуман, олинган корреляцион натижалар гормонал дисбаланс табиати, патогенез механизми ва эндокрин генезли бепуштликнинг турлари ўртасида фарқни аниқлашда муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга бўлиб, индивидуал терапевтик тактикани шакллантиришда ишончли биомаркерлар тизимини аниқлаш имконини беради.

Тадқиқотда гормонал маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида ROC-таҳлил ўтказилди. Натижаларга кўра, пролактин (ПРЛ) гиперпролактинемияни аниқлашда юқори аниқликка эга бўлиб, AUC = 0,97 (95% CI: 0,94–0,99) ни ташкил этди; оптимал кесиш нуқтаси 25 нг/мл даражасида аниқланди, сезгирлик 94,6% ва спецификлик 92,8% бўлиб қайд этилди. Тиреотроп гормон (ТТГ) орқали гипотиреозни ташхислаш ROC таҳлилда энг ишончли кўрсаткич сифатида намоён бўлди: AUC = 0,98 (95% CI: 0,95–0,99), cut-off 4,5 мМЕ/л, сезгирлик 95,8% ва спецификлик 94,3% деб баҳоланди. Шунингдек, тухумдонлар поликистоз синдромини аниқлашда ЛГ/ФСГ нисбати юқори прогностик аҳамият касб этди: AUC = 0,96 (95% CI: 0,92–0,98), кесиш нуқтаси 2,0, сезгирлик 93,5% ва спецификлик 91,7% бўлди. Умуман олганда, ушбу гормонал маркерлар эндокрин генезли бепуштлик турларини аниқлаш ва фарқлашда юқори диагностик қийматга эга эканлиги тасдиқланди (2-расм).



2-расм. **Гормонал маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш ROC-таҳлили**

Умуман, ROC-таҳлил натижалари гормонал маркерларнинг ҳар бир гуруҳда этиологик фарқ қўйиш ва клиник прогноз учун ишончли биомаркер сифатида фойдаланиш имкониятини тасдиқлади. Хусусан, ПРЛ гиперпролактинемияни (AUC = 0,97; Se = 94,6%; Sp = 92,8%), ТТГ гипотиреозни (AUC = 0,98; Se = 95,8%; Sp = 94,3%), ЛГ/ФСГ нисбати эса тухумдонлар поликистоз синдромини (AUC = 0,96; Se = 93,5%; Sp = 91,7%) аниқлашда юқори диагностик самарадорликка эга эканлиги кўрсатилди. Шунингдек, АМГ

тухумдон захирасини баҳолашда қўшимча прогностик маркер сифатида тасдиқланди.

Шундай қилиб, эндокрин генезли бепушт аёлларда гормонал кўрсаткичларни таҳлил қилиш, уларнинг клиник ва статистик аҳамиятини, корреляцион боғлиқликларини ва ROC-таҳлил орқали прогностик қийматини баҳолаш, ПРЛ, ТТГ, ЛГ/ФСГ нисбати ҳамда АМГ каби гормонларни аниқ ташхис қўйиш ва дифференциал клиник ёндашувни таъминловчи асосий биомаркерлар сифатида қайд этиш имконини берди. Корреляцион таҳлил натижалари ушбу кўрсаткичлар ўртасида кучли ва клиник жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатиб, уларни репродуктив дисфункцияни баҳолаш ва индивидуал терапевтик тактикани белгилашда муҳим аҳамиятга эга эканини тасдиқлади.

Хулоса. Тадқиқот натижаларга кўра, гиперпролактинемияда ПРЛ кескин ортиши, гипотиреозда ТТГнинг ортиши ва тиреоид гормонларининг пасайиши, тухумдонлар поликистоз синдромида эса ЛГ/ФСГ нисбати ҳамда АМГ кўрсаткичларининг юқори даражаси эндокрин дисфункция турларини аниқ фарқлаш имконини берди. Корреляцион таҳлил ушбу гормонлар ўртасида клиник ва патогенетик жиҳатдан муҳим боғлиқликлар мавжудлигини тасдиқлади. ROC-таҳлил натижалари ПРЛ, ТТГ ва ЛГ/ФСГ нисбати юқори сезгирлик ва спецификликка эга ишончли биомаркерлар эканини, АМГ эса қўшимча прогностик маркер сифатида муҳим аҳамият касб этишини кўрсатди.

Умуман, гормонал кўрсаткичларни комплекс таҳлил қилиш эндокрин генезли бепуштлик турларини дифференциал ташхислаш, фертиллик прогнозини баҳолаш ва индивидуал терапевтик тактикани белгилашда ишончли ва самарали усул сифатида тавсия этилади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Трацуцкая Н.П., Иванова Е.В. Антимюллеров гормон как маркер овариального резерва у женщин с СПКЯ. Эндокринология и репродукция. 2021;№ 2:45–52.
2. Петрова С.А., Куликова И.В. Влияние пролактина на овариальную функцию при гиперпролактинемии. Журнал клинической эндокринологии. 2020;16(4):23–30.
3. Смирнов А.И., Карташова Н.В. Связь ТТГ и АМГ у женщин с гипотиреозом: проспективное исследование. Репродуктивная эндокринология. 2022;12(3):112–119.
4. Горбачёва Л.П. и соавт. Использование AFC и AMH для оценки запаса овариальных фолликулов. Журнал акушерства и гинекологии. 2019;8(1):78–85.
5. Ефимова М.Н. Корреляция между уровнем АМГ и результатами ЭКО. Вестник репродуктивной медицины. 2023;18(7):34–40.
6. Зайцева О.Б., Иванов К.Л. Эндокринные маркеры СПКЯ у российской популяции: АМГ, ПРЛ и ТТГ. Современная гинекология. 2020;5:12–18.
7. Киселёва А.В. Антитела к щитовидной железе и овариальный резерв при СПКЯ. Российский журнал репродукции. 2024;11(2):55–61.
8. Морозова Е.С., Кузнецова О.Г. Автоиммунный тиреоидит и фолликулярный резерв у женщин с бесплодием. Тиреоидная и эндокринная практика. 2021;9(4):92–99.
9. Фёдорова Т.В. и др. Анти-ТПО-антитела как маркеры овариального резерва. Журнал акшерства, гинекологии и перинатологии. 2022;21(5):147–153.
10. Чиркова Л.М. Анти-мюллеров гормон и возраст: тренды у женщин репро-

дуктивного возраста. Гинекология и эндокринология. 2023;10:67–74.

11. Zhang Q. et al. Associations between a normal-range free thyroxine concentration and ovarian reserve in infertile women undergoing ART. Reprod Biol Endocrinol. 2024;22:72.

12. Amani-Beni R. et al. Thyroid function tests and serum anti-Müllerian hormone in various populations: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2025;311:1489–1509.

13. Wu J. et al. Correlation analysis between ovarian reserve and thyroid hormone levels in infertile women. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:745199.

14. Magri F. et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity. Reprod Biol Endocrinol. 2015;13:106.

15. Vale-Fernandes E. Should anti-Müllerian hormone be a diagnosis criterion for PCOS? Eur J Endocrinol. 2025;192(4):R29.

16. Barbakadze L. et al. Correlation between antral follicle count and anti-Müllerian hormone in infertile Indian women. Int J Fertil Steril. 2021;8:393–398.

17. Li Y. et al. Divergent associations between serum androgens and AMH in PCOS and non-PCOS women. Front Endocrinol. 2022;13:881740.

18. Thyroid hormones and ovarian reserve: a comprehensive study (2023). BMC Womens Health.

19. Hua R. Impact of subclinical hypothyroidism on endocrine features in PCOS. PMC. 2025.

20. Abd ElSalam A.H. et al. Association between ovarian reserve parameters and thyroid disorders in PCOS. FUMJ. 2024;13(3):108–123.

РЕЗЮМЕ
ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ЭНДОКРИННОМ БЕСПЛОДИИ И ЕГО ДИАГНОСТИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Анварова Шахноза Абдукаюмовна, Шукуров Фархад Ишкулович

Ташкентский государственный медицинский университет

prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *эндокринное бесплодие, гормональный дисбаланс, антимюллеров гормон, пролактин, ТТГ, ЛГ/ФСГ, ROC-анализ.*

Эндокринное бесплодие (гиперпролактинемия, гипотиреоз, гиперандрогения/СПКЯ) встречается у 30–40% женщин репродуктивного возраста. Гормональный дисбаланс проявляется нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей.

Изучить особенности гормонального дисбаланса у женщин с эндокринным бесплодием и оценить диагностико-прогностическое значение гормональных маркеров.

В исследование (2022–2025 гг., ТГМУ) включено 120 женщин 18–40 лет: I – гиперпролактинемия (n=30), II – гипотиреоз (n=30), III – гиперандрогения/СПКЯ (n=30), контроль (n=30). Выполнены гормональные тесты (ПРЛ, ТТГ, Т3, Т4, ФСГ, ЛГ, Е2, АМГ, тестостерон, DHEA-S) методом ECLIA, эхография яичников (трансвагинальное УЗИ). Применены t-тест, χ^2, корреляционный и ROC-анализ.

В I группе уровень пролактина (ПРЛ) был значительно повышен (61,2±2,1 нг/мл, p<0,001) на фоне относительного снижения ФСГ и ЛГ, тогда как среднее значение АМГ составило 1,98±0,52 нг/мл. Во II группе выявлено достоверное повышение ТТГ (6,8±0,22 мкМЕ/мл, p<0,001) и снижение fT4

(14,8±0,47 пмоль/л), при этом уровень АМГ составил 2,01±0,48 нг/мл. В III группе отмечено увеличение соотношения ЛГ/ФСГ до 2,1 (p<0,001), сопровождавшееся повышением концентраций тестостерона и DHEA-S, тогда как уровень АМГ достиг 5,6±0,19 нг/мл. Корреляционный анализ показал выраженные взаимосвязи: между АМГ и соотношением ЛГ/ФСГ (r=+0,91; p<0,01), между тестостероном и DHEA-S (r=+0,96), обратную связь между ФСГ и АМГ (r=–0,88), а также умеренную положительную корреляцию между ТТГ и ПРЛ (r=+0,66). По данным ROC-анализа, наибольшая диагностическая точность установлена для ПРЛ (AUC=0,97), ТТГ (AUC=0,98) и соотношения ЛГ/ФСГ (AUC=0,96).

ПРЛ, ТТГ и соотношение ЛГ/ФСГ являются надежными биомаркерами для дифференциальной диагностики эндокринного бесплодия. АМГ служит дополнительным прогностическим маркером овариального резерва. Комплексная гормональная оценка повышает точность прогноза и позволяет индивидуализировать терапевтическую тактику.

SUMMARY
HORMONAL IMBALANCE IN ENDOCRINE INFERTILITY AND ITS DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE

Anvarova Shahnoza Abdukayumovna., Shukurov Farkhad Ishkulovich

Tashkent State Medical University
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *endocrine infertility, hormonal imbalance, anti-Müllerian hormone, prolactin, TSH, LH/FSH ratio, ROC analysis.*

Endocrine infertility (hyperprolactinemia, hypothyroidism, hyperandrogenism/PCOS) accounts for 30–40% of infertility cases in women of reproductive age. Hormonal imbalance results from dysfunction of the hypothalamic–pituitary–ovarian and hypothalamic–pituitary–thyroid axes. To analyze hormonal imbalance in women with endocrine infertility and to evaluate the diagnostic and prognostic significance of hormonal markers.

A prospective study (2022–2025, Tashkent Medical University) included 120 women aged 18–40 years: Group I – hyperprolactinemia (n=30), Group II – hypothyroidism (n=30), Group III – hyperandrogenism/PCOS (n=30), Control (n=30). Hormonal assays (PRL, TSH, fT3, fT4, FSH, LH, E2, AMH, testosterone, DHEA-S) were performed by ECLIA, ovarian reserve assessed by transvaginal ultrasound. Statistical analysis included t-test, χ^2, Pearson correlation and ROC analysis.

In Group I, prolactin (PRL) levels were markedly elevated (61.2±2.1 ng/ml, p<0.001), with a relative decrease in FSH and LH, while AMH averaged 1.98±0.52 ng/ml. In Group II, TSH was significantly increased (6.8±0.22 mIU/L, p<0.001) with a concomitant decrease in free thyroxine (fT4, 14.8±0.47 pmol/L), and AMH was 2.01±0.48 ng/ml. In Group III, the LH/FSH ratio was elevated at 2.1 (p<0.001), accompanied by higher testosterone and DHEA-S concentrations, while AMH reached 5.6±0.19 ng/ml. Correlation analysis revealed strong associations between AMH and LH/FSH ratio (r=+0.91; p<0.01), testosterone and DHEA-S (r=+0.96), a strong inverse correlation between FSH and AMH (r=–0.88), and a moderate positive correlation between TSH and PRL (r=+0.66). ROC curve analysis demonstrated high diagnostic accuracy of the main hormonal markers: PRL (AUC=0.97), TSH (AUC=0.98), and LH/FSH ratio (AUC=0.96).

PRL, TSH and LH/FSH ratio are reliable biomarkers for differential diagnosis of endocrine infertility. AMH is an additional prognostic marker of ovarian reserve. Comprehensive hormonal profiling is an effective approach for prognosis and for guiding individualized clinical management.

УДК:616.37:613.63-085

ВЛИЯНИЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ НА ВНЕШНЮЮ СЕКРЕЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аскарьянц Вера Петровна, Бабаджанова Феруза Абдумаликовна, Пазилова Севара Бакиевна, Муллаярова Камила Алановна

Ташкентский государственный медицинский университет

babadjanovaf68@gmail.com

Ключевые слова: *фосфорорганические пестициды, поджелудочная железа, ферменты, угнетение активности ферментов.*

Всеобщее использование пестицидов привело к их распространению в окружающей среде: воздухе, почве, воде, а также в продуктах питания. Воздействие пестицидов на организм может изменять секрецию желудка, что, в свою очередь, влияет на работу поджелудочной железы из-за их функциональной взаимосвязи. Кроме того, существует вероятность прямого воздействия пестицидов на ацинарные клетки поджелудочной железы, отвечающие за выработку ферментов. Таким образом, пестициды могут влиять на поджелудочную железу как косвенно, через изменение желудочной секреции, так и напрямую, воздействуя на её клетки. Этот двойной механизм воздействия подчеркивает важность учёта возможного негативного влияния пестицидов на пищеварительную систему в целом.

Увеличение объема производства сельскохозяйственной продукции требует все большей химизации сельского хозяйства в связи с тем, что из-за вредителей и болезней растений в мире теряется около трети ежегодного урожая, а другие, нехимические, способы борьбы с ними пока недостаточно эффективны. Без использования минеральных удобрений и химических средств защиты растений, в частности, ядохимикатов, невозможно обеспечить высокие урожаи, а, следовательно, изобилие продуктов питания и сырья для промышленности. Пестициды находят широкое применение в быту, а также в животноводстве для борьбы с вредными насекомыми.

Многие ядохимикаты являются химически стойкими соединениями и длительно сохраняются во внешней среде. За 25 лет, последовавших за синтезом ДДТ, в мире было рассеяно около 1,5 млн тонн этого вещества.

В результате широкого применения пестицидов, циркуляции их в воздухе, почве, воде, продуктах питания, растительных и животных организмах все население Земного шара в той или иной степени подвергается воздействию ядохимикатов. Пестициды обнаруживаются на только в районах широкого использования, но и в тех областях (Антарктида, Гренландия), где они никогда не применялись.

Многие пестициды в силу своей устойчивости стали составной частью биосферы.

Поскольку ядохимикаты являются биологически активными веществами, они небезразличны для организма человека и животных.

Проблема безопасного применения пестицидов вышла за рамки узкогигиенческой проблемы и приобрела общегосударственный и международный характер. Поэтому приняты решения, предусматривающие не только необходимость изыскания новых средств защиты растений от вредителей, но и разрабатываются мероприятия по охране здоровья людей от возможного вредного их воздействия и эффективный контроль за их производством и применением.

Успешное решение этой проблемы предусматривает всестороннее и глубокое изучение влияния пестицидов на функции различных органов человека и животных. Токсичность ядохимикатов для организма теплокровных доказана многими исследователями.

Одним из основных путей поступления ядохимикатов в организм является желудочно-кишечный тракт, и у людей длительно работающих в контакте с пестицидами, отмечаются нарушения в деятельности органов пищеварения. Однако в литературе нет исчерпывающих данных об изменениях функций органов пищеварения, особенно, тонкой кишки и поджелудочной железы, при воздействии на организм пестицидов.

Изменение желудочной секреции под действием пестицидов отражается на деятельности поджелудочной железы, функционально тесно связанной с желудком. Не исключено также, что пестициды могут оказывать непосредственное влияние на ацинарный аппарат поджелудочной железы.

В литературе имеются некоторые сведения о влиянии фосфорорганических соединений (ФОС) на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

Изучение влияния представителя этого класса соединений показало, что хлорофос в дозе $^{1}/_{50}$ $ЛД_{50}$ к концу второго месяца от начала введения вызывает повышение активности амилазы в содержимом тонкой кишки. Активность двух других основных панкреатических ферментов (липазы и протеаз) в химусе и всех ферментов в гомогенате поджелудочной железы имеет выраженную тенденцию к повышению. К концу четвертого месяца опыта амилолитическая активность химуса продолжает оставаться повышенной. В ткани железы возрастает липолитическая и амилолитическая активность. Протеолитическая активность как в ткани железы, так и в содержимом кишки снижается. К концу экспериментов (на 180-й день) показатели внешнесекреторной функции поджелудочной железы в значительной степени нормализуются. Лишь протеолитическая активность химуса остается угнетенной.

Введение хлорофоса крысам в малых дозах ($^{1}/_{200}$ $ЛД_{50}$) в первые два месяца не отражается на панкреатической секреции. В дальнейшем (на 120-й, 180-й и 300-й дни) наблюдается почти двукратное возрастание активности липазы и амилазы в химусе. В ткани железы активность этих ферментов в указанные сроки повышается или имеет явную тенденцию к повышению. Протеолитическая активность на 120-й день введения хлорофоса уг-

нетается в ткани железы, а на 180-й день и в химусе. Затем на 300-й день эта активность в химусе возрастает до контрольного уровня или превышает его. Следовательно, длительное введение хлорофоса в малых дозах также приводит к заметным сдвигам панкреатической секреции, что выражается в усилении выработки и выделении в кишку амилазы и липазы, периодическом снижении секреции протеаз.

Влияние ТМТД на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы. При обследовании лиц, длительно работающих с производными дитиокарбаминовой кислоты, в частности, с ТМТД, довольно часто выявляется патология желудочно-кишечного тракта, в основном, гастриты с секреторной недостаточностью. Сведений о влиянии этого класса соединений на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы мы не нашли. Учитывая, что широко используемые в сельском хозяйстве карбаматы обладают политропным действием, можно было предположить, что их поступление в организм определенным образом скажется и на панкреатической секреции.

Данные об изменении внешнесекреторной функции поджелудочной железы при однократном введении крысам ТМТД в дозе $^{1}/_{3}$ $ЛД_{50}$ ($ЛД_{50}$ = 940,0 мг /кг) представлены в таблице.

Таблица 1

Изменение активности ферментов в содержимом тонкой кишки крыс после введения ТМТД в дозе $^{1}/_{20}$ $ЛД_{50}$

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	15-е	30-е	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед)	380± 50	460 ±60	510 ±40	310 ±30	530 ±120
	170 ±30	330 ±30	230± 40	140 ±10	570 ±80
Протеазы (ед)	1750 ±70	1650 ±280	4850±480	2700 ±230	3024± 530
	680± 50	1170± 160	3260± 470	1530± 170	4890± 700
Амилаза (мг/мин)	1380± 160	750± 110	1420± 80	870± 160	820± 180
	670± 70	870± 160	650± 100	720± 120	750± 80

Через 6 часов после введения препарата отмечалось достоверное уменьшение выделения в кишечник панкреатических ферментов, о чем свидетельствовало снижение в химусе активности липазы на 71%, протеаз на 46% и амилазы на 52%. В то же время синтез ферментов в ацинарных клетках, очевидно, не снижался, ибо их активность в гомогенате поджелудочной железы имела выраженную тенденцию к возрастанию (активность липазы – на 51%, протеаз – на 15%, амилазы – на 29%). Через 24 часа активность ферментов в химусе продолжала оставаться низкой, наиболее выраженным было снижение активности липазы (с 1300 ±120 ед. до 760 ± 90 ед.) и амилазы (с 5820± 1000 мг/мин до 1750± 240 мг/мин). Активность

ферментов угнеталась и в ткани поджелудочной железы: липазы – на 66%, протеаз – на 13% и амилазы – на 49%.

Возможно, снижение секреции панкреатических ферментов после однократного введения ТМТД в дозе $^1/_3$ $ЛД_{50}$ является результатом снижения скорости их синтеза в ацинусах. При многократной затравке крыс относительно большой дозой препарата ($^1/_5$ $ЛД_{50}$) через 24 часа отмечались некоторые сдвиги показателей внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Они выражались в тенденции к увеличению активности липазы (с 350±60 ед. у контрольных животных до 550 ± 70 ед. у подопытных) и достоверном повышении активности амилазы (с 1150± 160 мг/мин у контрольных животных до 2030±340 мг/мин у подопытных) в кишечном содержимом. Протеолитическая активность химуса не изменялась. Достоверных сдвигов активности основных панкреатических ферментов в ткани железы не отмечалось, но появлялась склонность к снижению протеолитической активности.

На 3-й день эксперимента амилолитическая и протеолитическая активности ткани железы и кишечного химуса у подопытных и контрольных животных были практически на одном уровне. Липолитическая активность у затравленных крыс оказалась выше (на 48%), а кишечного содержимого – несколько ниже, чем в контроле. С 5-го дня опыта стало характерным снижение всех изучавшихся показателей у подопытных крыс. Более существенно (на 35-37%) снижались протеолитическая гомогената поджелудочной железы, химуса и липолитическая активность кишечного содержимого. В значительно меньшей степени (на 14-26%) угнеталась амилолитическая активность поджелудочной железы (на 27%), но эти результаты не достоверны. Сходная картина наблюдалась и на 10-й день. Более существенно (на 50-55%) снижались липолитическая активность химуса и протеолитическая активность поджелудочной железы.

Следовательно, ТМТД в относительно большой дозе ($^1/_5$ $ЛД_{50}$) вызывает угнетение ферментообразовательной и ферментовыделительной функции поджелудочной железы, наступающее вслед за кратковременным увеличением секреции липазы и амилазы в начале исследования. У животных, которым препарат вводился длительно в дозе $^1/_{20}$ $ЛД_{50}$, на 15-й день опыта наблюдалось снижение активности всех изучавшихся ферментов в химусе (липазы – на 55%, протеаз – на 62%, амилазы- на 50%). В гомогенате поджелудочной железы отмечалась небольшая тенденция к угнетению липолитической активности.

К концу первого месяца затравки различия ферментов химуса были несущественными, а ферментативная активность гомогената поджелудочной железы у подопытных крыс была ниже, чем у контрольных (липазы – на 58%, протеаз – на 44%, амилазы – на 60%).

Наиболее резкие изменения показателей панкреатической секреции наступали в конце второго месяца опытов, когда активность липазы как в содержимо кишечника, так и в ткани железы уменьшилась не 56-59%, протеаз – на 33-42% и амилазы – на 55-76%.

На 120-й день сохранялась тен-

денция к снижению уровня всех показателей, а липолитическая и протеолитическая активности химуса и амилолитическая активность гомогената поджелудочной железы стали достоверно ниже контрольных показателей соответственно на 55, 44 и 39%.

В конце 6-го месяца введения $^{1}/_{20}$ $ЛД_{50}$ ТМТД показатели внешней секреторной функции поджелудочной железы частично нормализовались, за исключением некоторого повышения (на 61%) активности протеаз в химусе и угнетения амилолитической активности в ткани органа.

При действии ТМТД в дозе $^{1}/_{50}$ $ЛД_{50}$ отмечались волнообразные изменения показателей панкреатической секреции. Для первых 15 дней опыта характерным было снижение активности трех основных панкреатических ферментов как в ткани железы, так и в кишечном содержимом. Исключение составляла лишь амилолитическая активность гомогената поджелудочной желез, которая повышалась на 87%.

Таблица 2

Изменение активности ферментов в гомогенате поджелудочной железы крыс после введения ТМТД в дозе $^{1}/_{20}$ $ЛД_{50}$

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	15-е	30-е	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед/г)	20800± 1800	32100± 4200	17430± 1540	15310± 850	10200± 2300
	18400± 3100	13400± 2700	7160± 1010	10850± 1960	11610± 640
Протеазы (ед/г)	15600± 2200	14470± 2090	28360± 2670	40130± 5150	21390± 3980
	12900± 1700	8120± 910	16660± 4100	29070± 3760	19590± 3190
Амилаза (мг/г/мин)	29300± 3800	81400± 12600	87700± 15490	49000± 6160	56000± 12310
	31000± 4810	25600± 6160	21750± 1930	30000± 4500	38000± 4500

К концу первого месяца затравки крыс ТМТД в малой дозе отмечалась тенденция восстановления снизившихся ранее показателей. Однако полностью восстановились только амилолитическая активность химуса и протеолитическая активность ткани поджелудочной железы. Липолитическая активность поджелудочной железы, а также липолитическая и протеолитическая активность химуса были на 23-32% ниже. Чем у контрольных животных. К 30-му дню опыта ранее высокая амилолитическая активность ткани поджелудочной железы несколько снизилась, но оставалась выше контрольной на 45%.

Таблица 3

Изменение активности ферментов в содержимом тонкой кишки крыс после введения ТМТД в дозе $^1/_{50}$ $ДЛ_{50}$

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	15-е	30-е	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед)	790 ± 110	230 ± 40	500 ± 110	320 ± 40	530 ± 120
	430 ± 50	180 ± 20	400 ± 80	190 ± 20	320 ± 60
Протеазы (ед)	3820 ± 300	2720 ± 560	1905 ± 310	1880 ± 230	2870 ± 590
	1630 ± 150	1870 ± 270	3160 ± 510	1690 ± 470	2340 ± 370
Амилаза (мг/мин)	1900 ± 270	750 ± 150	1100 ± 130	1800 ± 150	820 ±180
	970 ± 110	800 ± 70	1125 ± 170	1050 ± 190	1270 ± 150

Таблица 4

Изменение активности ферментов в гомогенате поджелудочной железы крыс после введения ТМТД в дозе $^1/_{50}$ $ЛД_{50}$

Ферменты	Срок введения препарата				
	15-е	30-е	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед/г)	24200 ± 3370	10460 ± 2280	12300 ±1870	19600 ± 3360	10200 ± 2290
	10860 ± 1450	8440 ± 860	16140 ± 2110	13490 ± 1860	10040 ± 2190
Протеазы (ед/г)	38960 ± 4270	17840 ± 4400	29530 ± 4130	28810 ± 3070	21390 ± 3980
	16680 ± 2140	17640 ± 2400	39680 ± 5360	25040 ± 3180	35090 ± 9480
Амилаза (мг/г/мин)	60000 ± 7100	49500 ± 9230	36000 ± 5680	87000 ± 4260	56000 ± 12310
	112400 ± 25380	72000 ± 4260	45000 ± 6030	58500 ± 8520	62500 ± 10830

У животных, в течение 60 дней, получавших ТМТД в дозу $^1/_{50}$ $ЛД_{50}$, активность протеаз гомогената поджелудочной железы и кишечного химуса стала заметно (на 34-66%) выше, чем у контрольных животных. Другие же показатели у подопытных и контрольных крыс не различались между собой, хотя имелась определенная склонность к возрастанию активности липазы и амилазы химуса у затравленных крыс.

К концу четвертого месяца опыта вновь отчетливо проявлялась тенденция к угнетению внешнесекреторной функции поджелудочной железы, выражавшаяся в существенном снижении амилолитической активности

ткани железы и химуса (на 33-42%) и липолитической активности химуса (на 48%). Протеолитическая активность также снижалась по сравнению с уровнем, наблюдавшимся в предыдущий срок исследования, но она заметно отличалась от контрольного уровня.

К концу экспериментов (на 180-й день) обнаруживались определенные признаки стимуляции панкреатической секреции под влиянием препарата: возрастала активность протеаз в железе (на 64%) и амилазы в химусе (на 55%), к исходному уровню возвращались снизившиеся ранее липолитическая и амилолитическая активности гомогената.

Описанные результаты позволяют утверждать, что ТМТД в больших и относительно малых дозах угнетает экзосекреторную деятельность поджелудочной железы. Через 4-6 месяцев, несмотря на продолжающееся введение малых доз, показатели секреторной функции железы восстанавливаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф.А.Бабаджанова, В.П.Аскарьянц, А.Абдумаджидов, С.А. Саттарова, Б.Б. Нигманов. «Влияние пестицидов на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы крыс». Журнал проблемы биологии и медицины, 2014 (4,1(81), 113-117. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/4533

2. Коротько ГФ. Секреция поджелудочной железы. Краснодар: Издательство Кубанского медицинского университета; 2005. 312 с. 2. Mastracci TL, Sussel L, The Endocrine Pancreas: insights into development, differentiation and diabetes. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling. 2012;1(5):609–628. PMCID: DOI: 10.1002/wdev.44/ PMC3420142.

3. Горбачева АМ, Зайцева НВ. Сахарный диабет, хронический панкреатит и первичный парагипертиреоз. Есть ли связь? Сахарный диабет. 2019;22(4):392–398. https://doi.org/10.14341/DM9952.

4. Sayed SA, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. [Place unknown]: StatPearls Publishing; 2021. 235 p.

5. Колешко СВ, Лис РЕ. Моделирование патологических процессов в поджелудочной железе, максимально приближенных к клинической практике. Журнал ГрГМУ. 2009;2(26):159–162.

6. Концевая СЮ. Патофизиологические аспекты развития аллоксанового сахарного диабета у крыс в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2015;5:12–15.

7. Ломакина ЕЮ, Таратина ОВ, Белоусова ЕА. Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы. Сахарный диабет. 2019; 22(4):525–534.

8. Tani S, Hiroshi Itoh, Yoshinori Okabayashi, et al. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. Digestive Diseases and Sciences. 2006;35(3):367–374.

9. Dawra R, Sharif R, Phillips Ph, et al. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of Larginine. American Journal of PhysiologyGastrointestinal and Liver Physiology. 2006;292:G1009–G1018.

REZYUME
FOSFORORGANIK PESTITSIDLARNING OSHQOZON OSTI BEZINING TASHQI SEKRETOR FAOLIYATIGA TA'SIRI

Askar`yants Vera Petrovna, Babadjanova Feruza Abdumalikovna, Pazilova Sevara Bakievna, Mullayarova Kamila Alanovna.

Toshkent Davlat tibbiyot universiteti

babadjanovaf68@gmail.com

Kalit so'zlar: *fosfororganik pestitsidlar, oshqozon osti bezi, fermentlar, fermentlar faolligini susayishi.*

Pestitsidlarning keng qo'llanilishi ularning atrof muxitda: xavoda, tuproqda, suvda, oziq maxsulotlarida tarqalishiga olib keldi. Pestitsidlarning organizmga ta'siri natijasida me'daning sekretor faoliyatini o'zgarishi, bu esa, o'z navbatida oshqozon osti bezining faoliyatiga ta'sir etishi mumkin. Bundan tashqari pestitsidlarning oshqozon osti bezining atsinar hujayralariga to'g'ridan-to'g'ri ta'siri ham bo'lishi mumkin. Shunday qilib, pestitsidlar oshqozon osti beziga me'da orqali ikkilamchi yo'l bilan, hamda, bevosita ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bunday ikki tomonlama ta'sir mexanizmi pestitsidlarning oshqozon-ichak faoliyatiga salbiy ta'sirini hisobga olish kerakligini ta'kidlaydi.

SUMMARY
EFFECT OF ORGANOPHOSPHORUS PESTICIDES ON EXOCRETOR ACTIVITY OF THE PANS

Askar`yants Vera Petrovna, Babadjanova Feruza Abdumalikovna, Pazilova Sevara Bakievna, Mullayarova Kamila Alanovna.

Tashkent State Medical University

babadjanovaf68@gmail.com

Key words: *organophosphorus pesticides, pancreas, enzymes, inhibition of enzyme activity.*

The widespread use of pesticides has led to their distribution in the environment: in the air, soil, water, and food products. The effect of pesticides on the body can lead to changes in the secretory activity of the stomach, which in turn can affect the activity of the pancreas. In addition, pesticides may have a direct effect on pancreatic acinar cells. Thus, pesticides may have a secondary effect on the pancreas via the stomach, as well as a direct effect. This dual mechanism of action highlights the need to consider the adverse effects of pesticides on gastrointestinal function.

UO'K 615.017

ASTRAGALUS MUCIDUS L. O'SIMLIGIDAN AJRATIB OLINGAN EKSTRAKTLARINI TAJRIBA HAYVONLARIDA O'TKIR ZAHARLILIGINI VA BIOLOGIK FAOLLIGINI O'RGANISH

Azamatov Azizbek Azamat o'g'li[1], Aytmuratova Urxiya Kallibekovna[1], Artikbaeva Baxtibike Rasbergenovna[2], Ahmadjonov Kamronbek Kozimjon o'g'li[1], Naubeyev Temirbek Xasetullayevich[2]

[1]O'zR FA akademik S.Y. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti, Tashkent,
[2]Berdaq nomidagi Qoraqalpoq davlat universiteti, Nukus,
timan05@mail.ru

Kalit so'zlar. *Astragalus mucidus L., ekstrakt, o'tkir zaharlilik, mahalliy og'riq.*

Ushbu ilmiy tadqiqotda O'zbekiston tog'li hududlarida o'sadigan *Astragalus mucidus L.* o'simligidan ajratib olingan ekstraktning o'tkir o'tkir zaharliligi va mahalliy og'riq qoldiruvchi xususiyatlari laboratoriya hayvonlarida o'rganildi. Yangi o'rganilayotgan ekstraktning o'tkir zaharliligini o'rganish uchun tana vazni 18–20 g bo'lgan sichqonlarda turli dozalarda og'iz orqali atravmatik metal naycha yordamida yuborish orqali o'rganildi. Tadqiqot davomida hayvonlarning klinik holati, zaharlanish alomatlari va o'lim darajasi kuzatilib, LD_{50} qiymati 47591.5 mg/kg deb aniqlangan. Bu natijalar ekstraktning amaliy jihatdan zararsiz ekanligini ko'rsatdi. Mahalliy og'riq qoldiruvchi ta'siri esa quyonlar (Renye usuli) va dengiz cho'chqalar (Bulbring va Vayda usuli) da olib borildi. Natijalar *Astragalus mucidus L.* ekstrakti lidokain gidroxloridga nisbatan sezilarli og'riqsizlantiruvchi faollikka ega ekanligini ko'rsatdi. Ushbu ilmiy ish mazkur o'simlik ekstraktining farmatsevtik ahamiyatini va uning asosida xavfsiz, tabiiy dorivor vositalar ishlab chiqish istiqbollarini asoslab beradi.

Dolzarbligi. O'simliklardan olingan biofaol moddalarning tibbiyot va farmatsevtika sohalarida qo'llanilishi so'nggi yillarda sezilarli darajada ortib bormoqda. Xususan, leguminosae (dukkakdoshlilar) oilasiga mansub Astragalus turkumiga kiruvchi o'simliklar uzoq yillardan buyon an'anaviy tabobatda keng qo'llanib kelinmoqda. Bu turkumga kiruvchi turlar, jumladan, *Astragalus mucidus* L., o'zining turli farmakologik xususiyatlari – immunostimulyatorlik, yallig'lanishga qarshi, antioksidant, antivirus va og'riqni kamaytiruvchi ta'sirlari bilan e'tiborni tortmoqda [1,2].

Astragalus mucidus L. – O'zbekistonda o'suvchi noyob va endemik turlar qatoriga kirib, uning biologik faolligi va toksikologik profili to'liq o'rganilmagan. Shu sababli, ushbu o'simlikdan ajratilgan ekstraktlarning xavfsizlik darajasini aniqlash, ya'ni ularning o'tkir zaharlilik ta'sirini tajriba hayvonlari misolida baholash, kelgusida klinik qo'llash uchun muhim bosqich hisoblanadi.

Zamonaviy farmatsevtik tadqiqotlarda o'simlik ekstraktlarining toksikologik xususiyatlarini aniqlash orqali ularning terapevtik salohiyatini baholashga alohida e'tibor qaratilmoqda. Ayniqsa, an'anaviy tabobatda ishlatilgan o'simliklarning ilmiy asoslangan xavfsiz dori ta'minotini yaratish, ularni dorivor vosita sifatida ishlab chiqishda muhim ahamiyat kasb etadi [3,4].

Mazkur tadqiqotda *Astragalus mucidus* L. o'simligidan tayyorlangan ekstraktlarning tajriba hayvonlarida o'tkir zaharlilik darajasi va biologik faolligi o'rganildi. Olingan natijalar, bu o'simlik asosida yangi va xavfsiz dori vositalarini ishlab chiqish imkoniyatlarini baholashga xizmat qiladi.

Tadqiqotda foydalanilgan materiallar va metodlar. Ushbu tadqiqotda *Astragalus mucidus L.* o'simliklarining ekstraktlari ishlatilgan. O'simliklar O'zbekistonning tog' va tog' oldi hududlaridan to'plangan bo'lib, botanika va morfologik tekshiruvlar orqali identifikatsiya qilindi. To'plangan namunalar, tog' va tog' oldi hududlardan yetishtirilgan bo'lib, ularning xom ashyolari sifatli va o'ziga xos biologik faollikka ega ekanligi aniqlangan.

O'rganilayotgan moddalarning o'tkir zaharliligini o'rganish tajribalari tana vazni 18-20 g bo'lgan naslsiz oq erkak sichqonlarda o'tkazildi. Tajriba hayvonlari oziq-ovqat standartlariga muvofiq oziqlantirildi va standart vivariya sharoitida tabiiy 12 soatlik yorug'lik sikli, 20±2°C havo haroratida saqlandi. Hayvonlarning kemiruvchilar uchun maxsus ichimlik idishlari yordamida sanitariya-kimyoviy va bakteriologik tahlildan o'tkazilgan suvdan cheksiz foydalanishiga sharoit yaratilgan. O'rganilayotgan moddalar 1000.0 dan 50000.0 mg/kg gacha bo'lgan dozalarda atravmatik metall naycha yordamida og'iz orqali yuborildi. Har bir doza 6 dona sichqonda sinovdan o'tkazildi. Dozalarni tanlash, moddani kiritish usuli yangi farmakologik moddalarni eksperimental (klinikgacha) o'rganish bo'yicha ko'rsatmalarga muvofiq aniqlandi [5]. O'rganilayotgan moddalar ko'rsatilgan dozalarda kiritilgandan keyin 14 kun ichida barcha hayvonlar doimiy klinik kuzatuvdan o'tkazildi, bunda ularning tashqi ko'rinishi va xatti-harakati, ishtahasi, harakatchanligi, yurak ritmi va nafas olish tezligi kuzatib borildi. Tajriba davomida zaharlanish belgilarining paydo bo'lish vaqti va tabiatiga, uning og'irlik darajasiga, hayvonlarning o'limi yoki normal holatga qaytish vaqtiga e'tibor qaratildi [6]. O'rtacha o'lim dozasining statistik tahlili IBM® SPSS® Statistics v27.0.1.0 dasturi yordamida aniqlandi [7]. O'rganilayotgan ekstraktlarning mahalliy og'riq qoldiruvchi xususiyatini o'rganish uchun tana vazni 2.5-3.0 kg bo'lgan Shinshilla zotiga mansub 18 ta laboratoriya quyoni va tana vazni 300.0-400.0 g bo'lgan 18 ta dengiz cho'chqasida olib borildi [8]. O'rganilayotgan ekstraktlar hayvonlarga yuborishdan oldin 0.9% lik NaCl eritmasida eritildi. Nazorat guruhiga 0.9% lik NaCl eritmasi yuborildi. Taqqoslash uchun lidokain gidroxloridning 0.25-0.5-1.0% lik eritmalari olindi.

Quyon ko'zining shox pardasining terminal anesteziyasiga ta'siri Renye usuli orqali quyon ko'zining konyunktiva qopiga 0.1 ml (2 marta, 15 soniya oralig'ida) turli xil konsentratsiyadagi sinov moddasi kiritilganidan keyin shox parda refleksini aniqlash orqali baholandi. Dengiz cho'chqalaria infiltratsion og'riq qoldirish xususiyadi Bulbring va Vayda usuli yordamida aniqlandi. Usulning mohiyati sinov eritmasini yuborish sohasida terining

og‘riqni qo‘zg‘atishga (entomologik igna bilan inyeksiya) sezgirligini o‘lchashdan iborat.

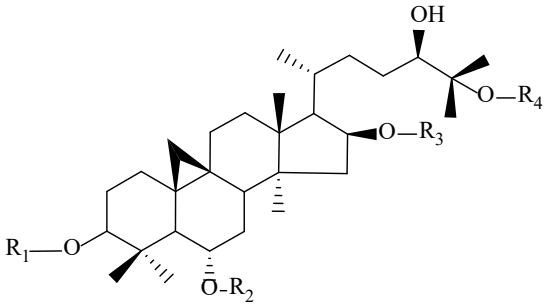
Har bir hayvon tanasining dorsal yuzasining teri osti yog‘ to‘qimalariga 0.25 ml sinov ekstrakti yuborildi. Inyeksiyadan 5-10-15-20-25-30 minut o‘tgach, inyeksiyaga sezuvchanlik aniqlanadi.

Natijalar o‘rtacha ± standart og‘ish (M±SD) sifatida taqdim etiladi. Guruhlar orasidagi farqlarni tahlil qilish uchun bir tomonlama dispersiya tahlili (ANOVA) ishlatilgan. Farqlar $p < 0.05$ da statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi.

Barcha tajribalar Etika Komiteti tomonidan tasdiqlangan protokollar asosida amalga oshirildi va hayvonlarning azoblanishini oldini olish uchun barcha ehtiyot choralariga rioya qilindi. (2025-yil 17-yanvardagi 1-sonli bayonnoma).

O‘simlik xomashyosini qayta ishlash. O‘zbekiston Respublikasi Namangan viloyatidan (Qutirbulog‘ tizmasi) terilgan quruq holdagi 1.5 kg maydalangan *Astagalus mucidus* o‘simligi yer ustki qismining 8 l metanol bilan 5 marta ekstraksiya qilindi. Olingan metanolli ekstrakt siropsimon holatgacha quyuqlashtirilib, ikki barobar hajm suv bilan aralashtirildi. Suvli eritma (qoldiqni) avval xloroform, so‘ngra *n*-butanol bilan ishlandi. Butanol ekstrakti quruq bo‘lgunga qadar bug‘latildi, quruq qoldiq silikagel ustunida xromatografiya qilindi.

Ustundagi moddalar dastlab erituvchilarning xloroform-metanol (9:1) tizimi bilan yuvildi, so‘ngra xloroform-metanol (6:1) tizim bilan yuvish natijasida D-3-O-metil-*xiro*-inozitol (**1**), sikloasgenin C ning 3-O-β-D-ksilopiranozidi (**2**), sikloassidozid D (**3**), sikloassidozid (**4**), shuningdek, xloroform-metanol-voda **(70:12:1)** tizimli erituvchi bilan yuvganda sikloassidozid A (**5**) va 3-O-β-D-(2′-OAc)-ksilopiranozid-6-O-β-D-glikopiranozid-3β,6α,16β,24(R),25-pentagidroksil-sikloartan (**6**) ajratib olindi. Moddalar yuvilishini **xloroform-metanol-voda (70:23:3)** tizimli erituvchi bilan davom ettirish natijasida sikloassidozid E (**7**), sikloassidozid F (**8**), askendozid C (**9**), sikloassidozid B (**10**) va sikloassidozid C (**11**) ajratib olindi.



2. R_1= β-D-Xylp, R_2= H, R_3= H, R_4= H
3. R_1= β-D-(2-O-Ac)-Xylp, R_2= H, R_3= H, R_4= H
4. R_1= β-D-Xylp, R_2= H, R_3= β-D-Glcp, R_4= H
5. R_1= β-D-Xylp, R_2= β-D-Glcp, R_3= H, R_4= H
6. R_1= β-D-(2-O-Ac)-Xylp, R_2= β-D-Glcp, R_3= H, R_4= H
7. R_1= α-L-Arap (1→2)-β-D-Xylp, R_2= β-D-Glcp, R_3=H, R_4=H
8. R_1= β-D-Xylp, R_2= β-D-Glcp, R_3= H, R_4= β-D-Glcp
9. R_1= α-L-Arap, R_2= β-D-Glcp, R_3= H, R_4= β-D=Glcp
10. R_1= β-D-(2-O-Ac)-Xylp, R_2= β-D-Glcp, R_3= H, R_4= β-D-Glcp
11. R_2= β-D-(3-O-Ac)-Xylp, R_2= β-D-Glcp, R_3=H, R_4= β-D-Glcp

O‘tkazilgan tadqiqotlarning natijalari**.** *Astragalus mucidus L.* o‘simligidan olingan ekstrakt 1000.0-30000.0 mg/kg dozalarda kiritilganida hayvonlarning harakat faolligi, tovush va og‘riqli ta’sirlarga javob reaktsiyasi normal holatda saqlanib qoldi. 31000.0-40000.0 mg/kg dozalarda 10 daqiqadan harakat faolligining sustlashishi, tezlashgan va yuzaki nafas harakatlari, yuvinish harakatlari, dum taranglashishi kuzatildi. 25 daqiqada tashqi ta’sirlarga javob reaktsiyasining pasayishi, quloqlari qizarganligi kuzatildi. 2 sutkada tajriba hayvonlarining holati intakt hayvonlaridan farq qilmadi. Moddaning 41000.0-46000.0 mg/

kg dozalarida hayvon umumiy holatida zaharlanish belgilari kuzatila boshladi. Moddaning 46500.0mg/kg dozasida harakat faolligining sustlashishi, nafas olishning tezlashishi va harakat vaqtida tremor qayd etildi. Yuqorida keltirilgan dozalarda tajriba hayvonlarida 14 kunlik kuzatuv davomida o'lim holati kuzatilmadi. Moddaning 47000.0 mg/kg dozasi yuborilganda 5 daqiqadan so'ng nafas olishning tezlashishi, yuzaki nafas olish, harakat faolligining pasayishi kuzatildi. 25 daqiqada tashqi ta'sirlarga javob reaktsiyasining pasayishi, quloqlari qizarishi kuzatildi. Ushbu dozada 1-sutkada 1 dona hayvonda o'lim holati yuz berdi. Modda dozasining ko'tarilishi zaharlanish belgilarining kuchayishiga va o'lim sonining ortib borishiga olib keldi. Moddaning 47500.0 mg/kg dozasida 2 dona, 48500.0 mg/kg dozasida 3 dona, 49000.0 mg/kg dozasida 4 dona, 49300.0 mg/kg dozasida 5 dona hayvonning o'limi kuzatildi. Tajriba davomida 50000.0 mg/kg absolyut o'lim dozasi ekanligi aniqlandi (1-jadval).

1-jadval

***Astragalus mucidus L.* o'simligidan olingan ekstraktni o'tkir zaharliligini o'rganish**

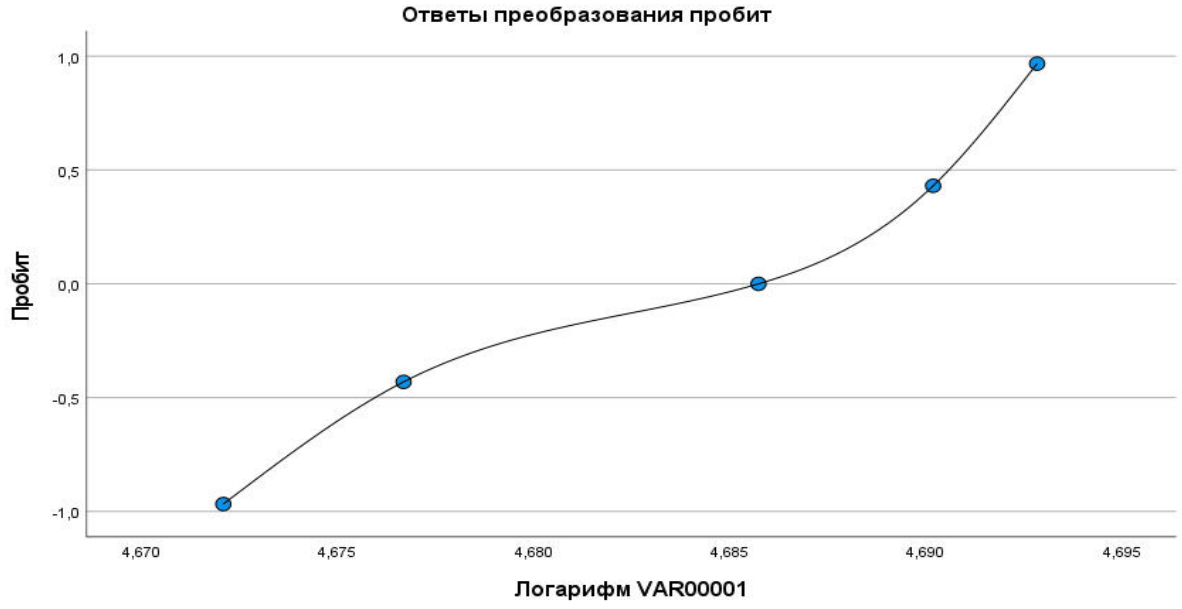
Modda nomi	Doza mg/kg	Hayvonlar o'limchilik/ yashovchanlik ko'rsatkichi	LD_{50}
Astragalus mucidus L. o'simligidan olingan ekstrakt	1000.0	0/6	47591.5 (45254.9±49818.2)
	3000.0	0/6	
	6000.0	0/6	
	10000.0	0/6	
	13000.0	0/6	
	15000.0	0/6	
	20000.0	0/6	
	25000.0	0/6	
	30000.0	0/6	
	35000.0	0/6	
	40000.0	0/6	
	43000.0	0/6	
	45000.0	0/6	
	45500.0	0/6	
	46000.0	0/6	
	46500.0	0/6	
	47000.0	1/5	
	47500.0	2/4	
	48500.0	3/3	
	49000.0	4/2	
	49300.0	5/1	
	50000.0	6/0	

Доверительные границы

	Вероятность	95% доверительные границы для VAR00001			95% доверительные границы для log (VAR00001)[a]		
		Оценка	Нижняя граница	Верхняя граница	Оценка	Нижняя граница	Верхняя граница
PROBIT	,010	38873,922	23800,014	42473,234	4,590	4,377	4,628
	,020	39806,593	25771,020	43090,509	4,600	4,411	4,634
	,030	40409,912	27103,359	43490,014	4,606	4,433	4,638
	,040	40869,784	28149,434	43795,160	4,611	4,449	4,641
	,050	41247,712	29028,917	44046,660	4,615	4,463	4,644
	,060	41572,140	29798,133	44263,312	4,619	4,474	4,646
	,070	41858,699	30488,453	44455,441	4,622	4,484	4,648
	,080	42116,954	31119,283	44629,365	4,624	4,493	4,650
	,090	42353,210	31703,531	44789,253	4,627	4,501	4,651
	,100	42571,855	32250,251	44938,012	4,629	4,509	4,653
	,150	43489,179	34604,891	45573,778	4,638	4,539	4,659
	,200	44232,317	36578,175	46110,824	4,646	4,563	4,664
	,250	44879,975	38335,210	46607,350	4,652	4,584	4,668
	,300	45469,670	39950,084	47098,803	4,658	4,602	4,673
	,350	46023,024	41455,923	47617,623	4,663	4,618	4,678
	,400	46554,329	42858,205	48203,974	4,668	4,632	4,683
	,450	47074,210	44137,217	48913,907	4,673	4,645	4,689
	,500	47591,516	45254,983	49818,222	4,678	4,656	4,697
	,550	48114,507	46183,209	50978,594	4,682	4,664	4,707
	,600	48651,811	46936,169	52418,525	4,687	4,672	4,719
	,650	49213,463	47563,563	54135,304	4,692	4,677	4,733
	,700	49812,379	48119,244	56138,770	4,697	4,682	4,749
	,750	50466,882	48647,128	58478,981	4,703	4,687	4,767
	,800	51205,828	49184,632	61270,991	4,709	4,692	4,787
	,850	52080,827	49773,758	64752,466	4,717	4,697	4,811
	,900	53203,048	50484,957	69470,480	4,726	4,703	4,842
	,910	53477,704	50653,829	70666,814	4,728	4,705	4,849
	,920	53777,688	50836,449	71991,920	4,731	4,706	4,857
	,930	54109,480	51036,447	73479,892	4,733	4,708	4,866
	,940	54482,459	51259,055	75180,584	4,736	4,710	4,876
	,950	54910,983	51512,245	77171,149	4,740	4,712	4,887
	,960	55418,752	51809,122	79580,606	4,744	4,714	4,901
	,970	56049,427	52173,723	82650,363	4,749	4,717	4,917
	,980	56898,927	52658,599	86921,401	4,755	4,721	4,939
	,990	58264,058	53425,261	94117,431	4,765	4,728	4,974

a. Основание логарифма = 10.

3-rasm. **O'rganilayotgan *Astragalus mucidus L.* ekstraktining o'tkir zaharlilik dozalari ishonchlilik chegaralari**



4-rasm. **O‘rganilayotgan *Astragalus mucidus L.* ekstraktining yuborilgan dozasi bilan zaharliligi orasidagi bog‘liqlik**

Tajribalarda o‘rganilayotgan moddalar GOST 12.1 007-76 bo‘yicha IV guruhga [9]. va A.V. Stefanovning zaharlilik bo‘yicha tasnifiga ko‘ra VI sinfga (amaliy zaharsiz va zararsiz) tegishli ekanligi isbotlandi [10].

2-jadval

***Astragalus mucidus L.* o‘simligidan ajratib olingan ekstrakti va lidokain gidroxloridning Renye usuli orqali mahalliy og‘riq qoldiruvchi xususiyatini o‘rganish**

№	Modda	Doza, %	Og‘riqsizlanish			
			Og‘riq-siz-lanish boshlanish vaqti (min)	Og‘riqsiz-la-nish tugash vaqti (min)	To‘liq og‘riq-siz-lanish vaqti (min)	Umumiy og‘riqsiz-la-nish vaqti (min)
1	Lidokain gidroxlorid	0.25	-	-	-	-
		0.5	6.9±0.3	8.5±0.6	1.6±0.2	8.5±0.6
		1.0	5.0±0.5	15.8±0.9	10.8±0.7	15.8±0.9
2	*Astragalus mucidus L.* o‘simligidan olingan ekstrakt	0.25	-	-	-	-
		0.5	5.6±0.8	8.3±0.7	2.7±0.5	8.3±0.7
		1.0	3.8±0.5	7.2±0.9	3.4±0.2	7.2±0.9

*Izoh: *P ≤ 0.05 nazorat guruhi bilan solishtirilganda.*

3-jadval

Astragalus mucidus L. o'simligidan ajratib olingan ekstrakti va lidokain gidroxloridning Bulbring va Vayda usuli orqali mahalliy og'riq qoldiruvchi xususiyatini o'rganish

№	Modda	Doza, %	Og'riq sezuvchanlik					
			5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
1	Lidokain gidroxlorid	0.25	-	+	+	+	+	+
		0.5	-	-	+	+	+	+
		1.0	-	-	-	-	+	+
2	*Astragalus mucidus L.* o'simligidan olingan ekstrakt	0.25	+	+	+	+	+	+
		0.5	-	+	+	+	+	+
		1.0	-	-	+	+	+	+

*Izoh: *P ≤ 0.05 nazorat guruhi bilan solishtirilganda.*

Xulosa

1. *Astragalus mucidus L.* ekstraktlarining o'tkir zaharliligi o'rganilganida LD_{50} qiymati 47591.5 mg/kg ekanligi tajribalarda o'z isbotini topdi.

2. Mahalliy og'riq qoldiruvchi ta'siri esa quyonlar (Renye usuli) va dengiz cho'chqalar (Bulbring va Vayda usuli) da olib borildi. Natijalar *Astragalus mucidus* L. ekstrakti referens preparat lidokain gidroxloridga nisbatan sezilarli og'riqsizlantiruvchi faollikka ega ekanligi aniqlandi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Sheng L., Wang Y., Zhang W. et al. (2014). A review of recent research progress on the Astragalus genus: constituents and pharmacological activities. Molecules, 19(11), 18850–18880.

2. Zhong Y., Wang Z., Li X. et al. (2023). A review of the botany, phytochemistry, traditional uses, pharmacology, and toxicology of Astragalus membranaceus (Huangqi). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 10482111.

3. Li J., Kim S., Park J. et al. (2018). Toxicological evaluation of a mixture of Astragalus membranaceus and Panax notoginseng in rodents: 28-day oral gavage study. Food Chem. Toxicol., 115, xxx–xxx. PMID: 31354815

4. Saberi M.R., Ebrahimzadeh M.A., Kazemi M. et al. (2014). Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of the hydro-alcoholic extract of the pods of Astragalus hamosus in animal models. Iran J Pharm Res., 13(1), xxx–xxx. PMID: 25561932

5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М: Гриф и К, 2012.-944 с

6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. 47 p. Official Journal of the European Union, 2010.

7. IBM SPSS Statistics 27 Documentation. https://www.ibm.com/support/pages/ibm-spss-statistics-27-documentation.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

9. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. 10 с. Москва, 2019

10. Стефанова А.В. «Доклинические исследования лекарственных средств», Киев 2002, Часть I, с. 91.

РЕЗЮМЕ
ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА РАСТЕНИЯ ASTRAGALUS MUCIDUS L. НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Азаматов Азизбек Азамат угли[1], Айтмуратова Урхия Каллибековна[1], Артикбаева Бахтибике Расбергеновна[2], Аҳмаджонов Камронбек Козимжон угли[1], Наубеев Темирбек Хасетуллаевич[2]

[1]Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент,
[2]Каракалпакский государственный университет имени Бердаха, Нукус,
timan05@mail.ru

Ключевые слова: *Astragalus mucidus L., экстракт, острая токсичность, местная боль.*

В данном исследовании изучены острая токсичность и местные анальгезирующие свойства экстракта растения *Astragalus mucidus* L., произрастающего в горных районах Узбекистана, на лабораторных животных. Для оценки острой токсичности экстракт вводили мышам массой 18–20 г в различных дозах перорально с помощью атравматической металлической канюли. В ходе эксперимента наблюдалось клиническое состояние животных, признаки интоксикации и летальность. Определено значение LD_{50}, равное 47591,5 мг/кг, что свидетельствует о практической безвредности экстракта. Местное анальгезирующее действие изучали у кроликов (метод Ренье) и морских свинок (метод Бульбринга и Вайда). Полученные результаты показали, что экстракт *Astragalus mucidus* L. обладает выраженной обезболивающей активностью, сопоставимой с лидокаином гидрохлоридом. Настоящая работа обосновывает фармацевтическое значение данного растительного экстракта и перспективы разработки на его основе безопасных природных лекарственных средств.

SUMMARY
STUDY OF ACUTE TOXICITY AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF *ASTRAGALUS MUCIDUS* L. EXTRACT IN LABORATORY ANIMALS

Azamatov Azizbek Azamatovich[1], Aytmuratova Urxiya Kallibekovna[1], Artikbaeva Baxtibike Rasbergenovna[2], Ahmadjonov Kamronbek Kozimjonovich[1], Naubeev Temirbek Khasetullaevich[2]

[1]Institute of Chemistry of Plant Substances, acad. S.Yu. Yunusov AS RUz, Tashkent
[2]Karakalpak State University named after Berdakh, Nukus,
e-mail: timan05@mail.ru

Key words: *Astragalus mucidus L., extract, acute toxicity, local pain.*

This study investigated the acute toxicity and local analgesic properties of the extract obtained from *Astragalus mucidus* L., a plant growing in the mountainous regions of Uzbekistan, in laboratory animals. To assess acute toxicity, the extract was administered orally to mice weighing 18–20 g in various doses using an atraumatic metal cannula. During the experiment, the clinical condition of the animals, signs of intoxication, and mortality rate were monitored. The LD_{50} value was determined to be 47,591.5 mg/kg, indicating that the extract can be considered practically non-toxic. The local analgesic effect was evaluated in rabbits (Renye method) and guinea pigs (Bulbring and Vaidya method). The results demonstrated that *Astragalus mucidus* L. extract possesses significant analgesic activity, comparable to lidocaine hydrochloride. This research highlights the pharmaceutical potential of the plant extract and the prospects for developing safe, natural medicinal products based on.

UDK: 615.322:582.998.1

ASTRAGALUS TRANSCASPICUS L. EKSTRAKTINING YALLIG'LANISHGA QARSHI TA'SIRINI EKSPERIMENTAL BAHOLASH

Azamatov Azizbek Azamat o'g'li[1], Aytmuratova Urxiya Kallibekovna[1], Artikbaeva Baxtibike Rasbergenovna[2], Naubeyev Temirbek Xasetullayevich[2]

[1]O'zR FA akademik S.Y. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti, Tashkent
[2]Berdaq nomidagi Qoraqalpoq davlat universiteti, Nukus

timan05@mail.ru

Kalit so'zlar: *Astragalus transcaspicus L.*, Dikloberl, formalin, serotonin, karrageninin.

Ushbu maqolada *Astragalus transcaspicus* L. o'simligidan ajratib olingan ekstraktning yallig'lanishga qarshi faolligi eksperimental modellarda o'rganildi. «Formalinli panja shishi», «Karrageninli shish» va «serotoninli aseptik artrit» modellarida ekstrakt tajriba hayvonlariga 1.0-5.0-10.0-25.0-50.0-100.0 mg/kg dozalarda yuborilib samarasi referens preparat Dikloberl retardning 8.0-10.0mg/kg yuborilgan dozalari bilan solishtirildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, ekstraktning yallig'lanishga qarshi ta'siri yuborilgan dozaga bog'liq tarzda namoyon bo'ldi hamda ba'zi dozalarda referens preparatga yaqin samaradorlikni ko'rsatdi.

Kirish. Yallig'lanish - organizmning tashqi yoki ichki noqulay omillarga qarshi rivojlanadigan himoya-moslanish reaksiyasi bo'lib, biologik faol moddalarning ajralishi, kapillyar o'tkazuvchanligining oshishi, shish, og'riq va disfunktsiyalar bilan namoyon bo'ladi. U organizm hayot faoliyati uchun muhim bo'lishiga qaramay, uzoq davom etgan holatlarda turli surunkali kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi. Shu sababli, yallig'lanishni farmakologik jihatdan samarali va xavfsiz vositalar bilan davolash dolzarb ilmiy-amaliy muammolardan biri hisoblanadi [1].

Hozirgi kunda klinik amaliyotda keng qo'llanilayotgan steroid va nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar (NYAQP)ning uzoq muddatli qo'llanilganida oshqozon-ichak trakti va yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta'siri mavjudligi aniqlangan [2]. Shu sababli, dunyo olimlari tomonidan tabiiy manbali, ayniqsa, o'simliklardan olingan bioaktiv birikmalar asosida samarali va kamroq nojo'ya ta'sirga ega dori vositalarini yaratish bo'yicha keng ko'lamli tadqiqotlar olib borilmoqda [3]. *Astragalus* turi butun dunyo bo'ylab 3000 dan ortiq o'simlik turlarini o'z ichiga olgan yirik botanik guruh hisoblanadi. Ushbu turga mansub o'simliklarning ko'pchiligi xalq tabobatida immunomodulyator, diuretik, antioksidant, antidiabetik va yallig'lanishga qarshi vosita sifatida keng qo'llanadi [4]. Xususan, *Astragalus membranaceus* L, *A. mongholicus* kabi turlar bioaktiv flavonoidlar, saponinlar, polisaxaridlar va fenolik birikmalar

bilan boy bo'lib, bu komponentlar yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishi ilmiy jihatdan isbotlangan [5, 6].

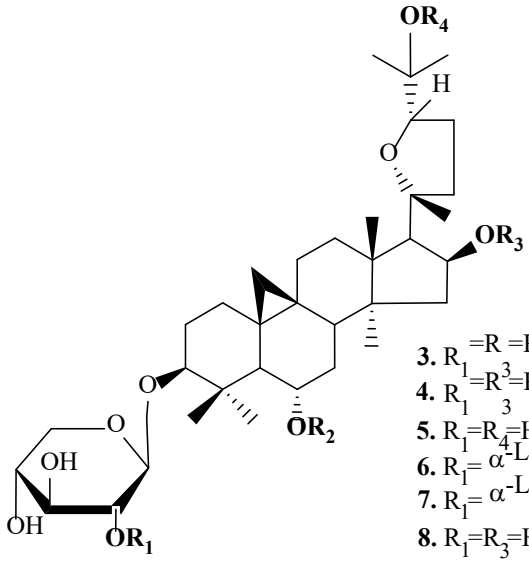
O'zbekiston hududida o'suvchi *Astragalus transcaspicus* L. o'simligi kam o'rganilgan bo'lib, uning farmakologik xossalari, xususan yallig'lanishga qarshi faolligi bo'yicha yetarli ilmiy ma'lumotlar mavjud emas. Shu boisdan, mazkur tadqiqotda *Astragalus transcaspicus* L. o'simligidan olingan ekstraktning yallig'lanishga qarshi faolligi turli eksperimental modellarda baholandi. Tadqiqotdan ko'zlangan asosiy maqsad-mahalliy floraga mansub ushbu o'simlikni farmakologik jihatdan o'rganish orqali yangi tabiiy preparatlar uchun ilmiy asos yaratishdan iborat.

Tadqiqotda foydalanilgan materiallar va metodlar. Tadqiqot obyekti sifatida *Astragalus transcaspicus* L. o'simligining yer ustki qismlaridan tayyorlangan ekstrakt tanlab olindi. O'simlik namunasi O'zbekistonning tog' va tog' oldi hududlaridan vegetatsiya davrida to'plandi va O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Botanika instituti tomonidan autentifikatsiya qilindi. Quritilgan o'simlik materiallari soyada quritilib, maydalanib, ekstraksiya jarayoniga tayyorlandi.

Ushbu ekstraktni biologik faolligini o'rganish uchun tana vazni 180–200 g og'irlikdagi 144 dona erkak laboratoriya kalamushlari tanlab olindi. Hayvonlar O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi huzuridagi Bioetik ekspert kengashining roziligi asosida, O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Akademik S.Y. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi institutining Farmakologiya va toksikologiya bo'limi vivariysida saqlanib, oziqlantirildi. Tajribalar xalqaro bioetika me'yorlariga muvofiq olib borildi (EU Directive 2010/63/EU) [7]. Hayvonlar tasodifiy tanlov asosida 6 ta guruhga ajratildi (har bir guruhda n=6): I Nazorat guruhi - 0.9% NaCl eritmasi 0.2 ml miqdorida yuborildi. Referens guruhi – Dikloberl retard 8.0 va 10.0 mg/kg dozalarda yuborildi. Tajriba guruhi – *Astragalus transcaspicus* L. o'simligining ekstrakti (1.0-5.0-10.0-25.0-50.0-100.0 mg/kg) dozalarda yuborildi. O'rganilayotgan modda va referens preparat yallig'lanish qo'zg'atuvchisi yuborilishidan 60 daqiqa oldin metall naycha yordamida intragastral yo'l bilan yuborildi.

O'simlik xomashyosini qayta ishlash**.** Қорақалпоғистон Республикасидан (Беруний тумани) уруғлаш даврида йиғилган *Astragalus transcaspicus* Freyn & Bornm (Leguminosae) ўсимликнинг ер устки қисми (1.5 кг) метанол (8л х 5) билан экстракция қилинди. *A. transcaspicus* ўсимлигининг ер устки қисмининг метанол экстрактида 12 та гликозид табиатли моддалар бор эканлиги ЮҚХ ёрдамида аниқланди. Олинган метанолли экстракт қуюқлаштирилди ва эритувчи ҳайдаб олингандан сўнг, қолган массага икки баробар сув қўшилди, сувли эритма аввал хлороформ, этилацетат сунгра н-бутил спирти билан экстракция қилинди.

Вакуумли роторда эритувчилар буғлатилгандан сўнг, 38 г этилацетат ва 74 г бутанол экстракти олинди. Этилацетат фракциясидан β-ситостерин (**1**) ва β-D-глюкопиранозид β-ситостерин (**2**) колонкали хроматография ёрдамида ажратиб олинди. Бутанол фракциясидан эса циклосиверсиозид E (**3**), F (**4**), троянозидом A (**5**), циклосиверсиозидом G (**6**), H (**7**) ва астрагалозид VII (**8**).



3 - 8

3. R_1=R =R =H, R = β-D-Xyl*p*
4. R_1=R^3=R^4=H, R^2= β-D-Glc*p*
5. R_1=R_4=H, R_2= β-D-Glc*p*, R =Ac
6. R_1= α-L-Rha*p*, R = β-D-Xyl*p*, R = R =H
7. R_1= α-L-Rha*p*, R^2= β-D-Glc*p*, R^3=R^4=H
8. R_1=R_3=H, R_2= R_4=β-D-Glc*p*

O'tkazilgan tadqiqotlarning natijalari.

Yallig'lanish modellari:

1. Formalinli panja shishi modeli-kalamushlarning orqa oyoq panjasi terisi ostiga 0.1 ml 2% formalin eritmasi yuborildi. Formalin yallig'lanish mediatorlarining lokal ajralishiga sabab bo'lib, shish hosil qiladi. Ushbu tajriba hayvonlari onkometrik o'lchagich yordamida panja hajmi yallig'lanishdan 180 daqiqa o'tib o'lchandi [8].

2. Karrageninli yallig'lanish modeli: Karragenin yallig'lanish jarayonini kech bosqichida faollashtiruvchi modda. Modelda kalamush panjasiga 0.1 ml 1% karragenin eritmasi yuborilib, 3 soatdan so'ng panja hajmi o'lchandi. Bu modelda prostaglandinlar va bradikininlar ishtirokidagi yallig'lanish reaksiyalari baholanadi [9].

3. Serotonin chaqirgan aseptik artrit modeli: Bu modelda 0.1 ml 1% serotonin eritmasi yuborilib, yallig'lanishga olib keluvchi mediatorlar, xususan gistamin va serotonin ishtirokidagi patologiya yaratildi. Shish darajasi panjaning hajmiga asoslanib baholandi [10.

Olingan tajriba natijalarini baholash: Panja hajmining ortishi (ml) va shish darajasining ortish foizi asosida yallig'lanishga qarshi faollik quyidagi formula asosida hisoblandi: Ingibitsiya darajasi (%) = ((Nazorat – Tajriba)/Nazorat) × 100. Statistik tahlil GraphPad Prism 9.0 dasturi yordamida olib borildi. O'rta qiymatlar va standart og'ishlar M±m ko'rinishida ifodalandi. Guruhlararo farq ishonchliligi uchun t-student testi qo'llanilib, $p<0.05$ qiymati statistik ahamiyatli deb qabul qilindi [11].

Tadqiqot natijalari va ularning muhokamasi: Tadqiqot davomida *Astragalus transcaspicus* L. o'simligidan ajratilgan ekstraktning yallig'lanishga qarshi faolligi uch xil – formalinli panja shishi, karrageninli shish va serotonin chaqirgan aseptik artrit modellarida baholandi. Har bir model bo'yicha panja hajmidagi o'zgarishlar va yallig'lanish darajasi dozalarga bog'liq holda aniqlanib, natijalar statistik tahlil asosida quyidagi tartibda qayd etildi.

Formalinli panja shishi modeli: Mazkur model yallig'lanishning erta va kech bosqichlarini baholash imkonini beradi. Formalin yuborilganidan so'ng 180 daqiqa o'tgach, nazorat guruhidagi kalamushlarning panja hajmi 0.96 ml dan 1.43 ml gacha oshdi (shish hajmi –

0.47 ml yoki 48.9%). Dikloberl retard 8.0 va 10.0 mg/kg dozalarda yuborilganda shish hajmi mos ravishda 0.22 ml (52.1%) va 0.21 ml (55.8%) ga kamaydi. *Astragalus transcaspicus* L. ekstrakti 10.0–25.0 mg/kg dozalarda sezilarli yallig'lanishga qarshi faollik ko'rsatdi. 10.0 mg/kg dozada shish hajmi 0.23 ml bo'lib, 51.1% yallig'lanishga qarshi faollik kuzatildi. 25.0 mg/kg dozada esa bu ko'rsatkich 41.7% ni tashkil etdi. Ekstraktning eng yuqori dozasida (100.0 mg/kg) faollik 33.3% gacha kamaygan bo'lib, bu dozada ta'sir nisbatan past bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Olingan tajriba natijalari 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

***Astragalus transcaspicus* L. o'simlik ekstraktining «Formalinli panja shishi» modelida yallig'lanishga qarshi faolligi, M±m, n=6**

№	Modda	Doza, mg/kg	Panjaning o'rtacha hajmi		Normal holatga nisbatan panja hajmining kattalashishi		Yallig'lanishga qarshi faolligi, %
			Normal holatda	Formalin kiritilganidan 3 soatdan keyin	ml	%	
1	Nazorat (formalin 2.5% 0.1 ml)	0.2 ml 0.9% NaCl	0.96±0.9	1.43±1.4	0.47	48.9	-
2	Dikloberl retard	8.0	0.94±0.5	1.16±1.2	0.22	23.4	52.1*
		10.0	0.97±0.7	1.18±1.0	0.21	21.6	55.8*
3	*Astragalus transcaspicus* L. o'simligigan olingan ekstrakt	1.0	0.90±0.6	1.15±1.4	0.25	27.7	43.3
		5.0	0.93±0.5	1.17±1.5	0.24	25.8	47.2
		10.0	0.96±0.7	1.19±1.3	0.23	23.9	51.1*
		25.0	0.91±0.8	1.17±1.2	0.26	28.5	41.7
		50.0	0.95±0.9	1.24±1.0	0.29	30.7	37.2
		100.0	0.98±0.4	1.30±1.6	0.32	32.6	33.3

*Izoh: *P=0.05 nazorat guruhi hayvonlari ko'rsatkichiga nisbatan solishtirilgan*

Karrageninli panja shishi modeli: Karragenin bilan induktsiyalangan model yallig'lanishning kech bosqichini, ayniqsa prostaglandinlar bilan bog'liq mexanizmlarni baholash imkonini beradi. Nazorat guruhida panja hajmi 1.13 ml dan 1.67 ml gacha oshdi (shish hajmi – 0.54 ml yoki 47.7%). Referens preparat 10.0 mg/kg dozada 52.8% yallig'lanishga qarshi faollik ko'rsatdi. *Astragalus transcaspicus* L. ekstraktining 10.0 mg/kg dozasi ushbu modelda ham maksimal natija (53.2%) berdi. Bu ko'rsatkich Dikloberlga nisbatan ustun yuqori bo'lib, ekstraktning yallig'lanishga qarshi yuqori potensiali mavjudligini tasdiqlaydi. Doza oshgani sari ta'sir kamaydi – 100.0 mg/kg da faollik darajasi 27.6% ni tashkil etdi. (2-jadval)

2-jadval

Astragalus transcaspicus L. o'simlik ekstraktining «Karrageninli panja shishi» modelida yallig'lanishga qarshi faolligi, M±m, n=6

	Modda	Doza, mg/kg	Panjaning o'rtacha hajmi		Normal holatga nisbatan panja hajmining katta-lashishi		Yallig'lanishga qarshi faolligi, %
			Normal holatda	Karragenin kiritilganidan 3 soatdan keyin	ml	%	
1	Nazorat (karragenin 1% 0.1 ml)	0.2 ml 0.9% NaCl	1.13±0.8	1.67±1.3	0.54	47.7	-
2	Dikloberl retard	8.0	1.08±0.4	1.34±1.5	0.26	24.0	**49.6**
		10.0	1.11±0.5	1.36±1.1	0.25	22.5	**52.8***
3	*Astragalus transcaspicus* L. o'simligigan olingan ekstrakt	1.0	1.06±0.7	1.37±1.4	0.31	29.2	**38.7**
		5.0	1.02±0.6	1.28±1.6	0.26	25.5	**46.5**
		10.0	1.12±0.4	1.37±1.4	0.25	22.3	**53.2***
		25.0	1.09±0.5	1.36±1.7	0.27	24.7	**48.2**
		50.0	1.05±09	1.38±1.6	0.33	31.4	**34.1**
		100.0	1.13±0.7	1.52±1.2	0.39	34.5	**27.6**

*Izoh: *P=0.05 nazorat guruhi hayvonlari ko'rsatkichiga nisbatan solishtirilgan*

3-jadval

Astragalus transcaspicus L. o'simlik ekstraktning serotonin bilan chaqirilgan aseptik artrit modeli yallig'lanishga qarshi faolligi, M±m, n=6

	Modda	Doza, mg/kg	Panjaning o'rtacha hajmi		Normal holatga nis-batan panja hajmin-ing kattalashishi		Yallig'lanishga qarshi faolligi, %
			Normal holatda	Serotonin kiritilganidan 3 soatdan keyin	ml	%	
1	Nazorat (serotonin 1% 0.1 ml)	0.2 ml 0.9% NaCl	0.86±0.5	1.42±1.1	0.56.	65.1	-
2	Dikloberl retard	8.0	0.81±0.7	1.10±1.4	0.29	35.8	**45.0**
		10.0	0.88±0.8	1.16±1.5	0.28	31.8	**51.1***
3	*Astragalus transcaspicus* L. o'simligigan olingan ekstrat	1.0	0.80±0.3	1.12±1.3	0.32	40.0	**38.5**
		5.0	0.89±0.4	0.30±1.7	0.30	33.7	**48.2**
		10.0	0.90±0.6	1.18±1.5	0.28	31.1	**52.2***
		25.0	0.82±0.5	1.11±1.6	0.29	35.3	**45.7**
		50.0	0.85±0.8	1.17±1.8	0.32	37.6	**42.2**
		100.0	0.81±0.7	1.14±1.4	0.33	40.7	**37.4**

*Izoh: *P=0.05 nazorat guruhi hayvonlari ko'rsatkichiga nisbatan solishtirilgan*

Serotonin chaqirgan aseptik artrit modeli: Ushbu model gistamin va serotonin kabi mediatorlar ta'siridagi yallig'lanishni baholashga asoslangan. Nazorat guruhida panja hajmi 0.86 ml dan 1.42 ml gacha oshib, 0.56 ml yoki 65.1% shish kuzatildi. Dikloberl preparati 10.0 mg/kg dozada 51.1% yallig'lanishga qarshi faollik ko'rsatdi. *Astragalus transcaspicus* L. ekstrakti bu modelda 10.0 mg/kg dozada 52.2% faollik bilan Dikloberlga teng natijani berdi. Qolgan dozalarda ham muvozanatli faollik kuzatildi: 5.0 mg/kg – 48.2%, 25.0 mg/kg – 45.7%. Ekstraktning 100.0 mg/kg dozasi bu modelda 37.4% yallig'lanishga qarshi faollik ko'rsatdi. (3-jadval)

Muhokama: Ushbu natijalar shuni ko'rsatadiki, ***Astragalus transcaspicus* L.** ekstrakti yallig'lanishga qarshi faollikni dozaga bog'liq holda namoyon etadi. Ekstraktning optimal ta'siri 10.0–25.0 mg/kg oralig'ida qayd etilgan. Bunda 10.0 mg/kg doza barcha modellar bo'yicha eng yuqori samaradorlikni ko'rsatdi. Bu holat ekstrakt tarkibidagi flavonoidlar, saponinlar va boshqa bioaktiv komponentlarning kompleks ta'siri bilan izohlanadi.

Statistik jihatdan barcha samaralar nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada farqlandi ($p \leq 0.05$). Astragalus ekstrakti o'zining tabiiy manbali, kam zaharli va samarali yallig'lanishga qarshi vosita bo'lishi mumkinligi ilmiy jihatdan asoslandi.

Xulosa

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, ekstraktning yallig'lanishga qarshi faolligi dozaning oshishiga bog'liq ravishda o'zgaradi. Ayniqsa, 10.0 mg/kg dozada ekstrakt maksimal samaradorlik ko'rsatib, referens preparatiga yaqin ta'sir namoyon etdi. Bu dozada barcha modellar bo'yicha yallig'lanish reaksiyasining pasayishi 50% dan ortiq darajada kuzatildi. Olingan natijalar ushbu o'simlik asosida yangi dorivor preparatlar ishlab chiqish uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2010; 454(7203):428–435.
2. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E. et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018; 154(3):500–514.
3. Pan M.H., Lai C.S., Ho C.T. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct.* 2010; 1(1):15–31.
4. Lee J.S., Kim H.G., Han J.M. et al. Hepatoprotective effect of *Astragalus membranaceus* in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Phytomedicine*. 2013; 20(10): 942–949.
5. Zhang W., Zhang H., Wang L. et al. Astragalus membranaceus: A review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers. *Am J Chin Med.* 2020; 48(7):1525–1545.
6. Shoaib M., Shah S.A.A., Shah S.M.A. et al. Pharmacological potential of Astragalus species and their bioactive constituents: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021; 140:111750.
7. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes.
8. Hunskaar S., Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*. 1987; 30(1):103–114.
9. Posadas I., Bucci M., Roviezzo F.

et al. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 130(6):1339–1346.

10. de Campos R.O., Guimarães F.S., Del Bel E.A. Serotonin-induced paw oedema in rats: a model for investigating 5-HT receptor subtype involvement in inflammation. *Inflamm. Res.* 2013; 62(4):405–412.

11. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics: A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking*. 4th ed. Oxford University Press; 2021.

РЕЗЮМЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА *ASTRAGALUS TRANSCASPICUS* L.

Азаматов Азизбек Азамат угли[1], Айтмуратова Урхия Каллибековна[1], Артикбаева Бахтибике Расбергеновна[2], Наубеев Темирбек Хасетуллаевич[2]

[1]Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент
[2]Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, Нукус,
timan05@mail.ru

Ключевые слова: *Astragalus transcaspicus* L., диклоберл, формалин, серотонин, каррагинин.

В данной статье изучена противовоспалительная активность экстракта растения *Astragalus transcaspicus* L. на экспериментальных моделях. Экстракт вводили лабораторным животным в дозах 1,0–5,0–10,0–25,0–50,0–100,0 мг/кг при моделировании «формалинового отёка лапы», «каррагининового отёка» и «серотонинового асептического артрита». Эффективность сравнивали с референс-препаратом Диклоберл ретард в дозах 8,0–10,0 мг/кг. По результатам исследования установлено, что противовоспалительный эффект экстракта проявлялся дозозависимым образом и в отдельных случаях приближался к эффективности референс-препарата.

SUMMARY
EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF *ASTRAGALUS TRANSCASPICUS* L. EXTRACT

Azamatov Azizbek Azamatovich[1], Aytmuratova Urxiya Kallibekovna[1], Artikbaeva Baxtibike Rasbergenovna[2], Ahmadjonov Kamronbek Kozimjonovich[1], Naubeev Temirbek Khasetullaevich[2]

[1]Institute of Chemistry of Plant Substances, acad. S.Yu. Yunusov AS RUz, Taskent
[2]Karakalpak State University named after Berdakh, Nukus,
timan05@mail.ru

Key words: *Astragalus transcaspicus* L., dicloberl, formalin, serotonin, carragenin.

This article investigated the anti-inflammatory activity of the extract obtained from *Astragalus transcaspicus* L. in experimental models. The extract was administered to laboratory animals at doses of 1.0–5.0–10.0–25.0–50.0–100.0 mg/kg using the “formalin paw edema,” “carrageenan-induced edema,” and “serotonin-induced aseptic arthritis” models. The efficacy was compared with the reference drug Diclopberl retard administered at doses of 8.0–10.0 mg/kg. The study results showed that the anti-inflammatory effect of the extract was dose-dependent and, in some cases, comparable to that of the reference drug

UDC:234.45.74.-211.48

INTEGRATED NUTRITIONAL APPROACH – PERSONALIZED DIETING

Efroim Gurman

PhD, Dr.Sci., Scientific Supervisor of VetVittels LLC, (New York, USA)
admin@vetvittels.com

Key words: *personalized nutrition, health, diet, specificity, food, integrated approach, lifestyle.*

Following a critical analysis of dietary recommendations widely adopted by both professionals and the general public, this article outlines the concept of personalized nutrition. Individual dietary needs are determined by multiple factors, including genetic background, age, sex, health status, social environment, and cultural context. Differences in personal values and priorities further underscore the necessity of individualized approaches. The multi-component composition of food, combined with the availability of nutritional supplements, provides the theoretical basis for tailoring diets to closely approximate the optimal for each individual, with the potential for real-time adjustment to changing conditions. Advances in artificial intelligence are making the practical implementation of such an approach increasingly achievable.

There is no such thing as *"an average person."* We are all different - by genetic inheritance, living conditions, life goals, age, gender, climate, and access to food. To tailor someone's diet to their actual needs a lot of information must be accounted for. That is the task of personalized nutrition which becomes solvable only now or in coming future. Recently I was good at critics of different popular diets [1, 2], but I came to realize the necessity of synthesizing these scattered critiques into something more comprehensive and constructive [3]. This synthesis is the basis of the present work, which represents a fundamentally new approach to proper nutrition rooted not in statistics alone, but in **personalization** and **physiological grounding**. Several professionals came to the similar conclusion during the last few years [4 -6].

Proposed Alternative

With years of experience in digestive physiology and a biologically oriented mindset, I have often challenged the recommendations of nutrition experts and their devoted followers. While such critique remains important, I now see the greater value in moving beyond criticism to offering a viable alternative. That alternative is a theory of **personalized nutrition -** a system tailored to the unique capacities and needs of each person. These are rooted in human physiology yet shaped as well by psychological and social factors. We may all aspire to health, longevity, beauty, and success, but the order of these priorities differs.

For one, intellect may come first; for another, fame; for a third, physical appearance or money saving. Individual capacities and needs vary greatly, influenced by genetics, age, sex, environment, and countless other factors. The idea of a one universal diet for all people and all circumstances is an illusion. Professional guidance can be helpful, but no specialist can fully grasp the complex and changing reality of an individual's body and life. The most reliable approach is for each person to understand themselves and to monitor how closely their diet supports their personal goals.

Specificities:

Human beings differ from one another in countless ways, yet these differences can be grouped into a handful of key categories. Some are written into our biology from birth; others are shaped mostly by our own choices; and still others lie almost entirely beyond our influence. Genetic predisposition, age, and - at least in part - gender are determined before we take our first breath. Mental characteristics, physical activity levels, and overall lifestyle are largely the result of conscious decisions. By contrast, the local climate, societal forces (including religious laws and cultural traditions), and the onset of illness or health disorders are factors we can seldom control. Today, about eight billion people inhabit our planet, and naturally, it is impossible to create a personalized diet for everyone - let alone adjust it over time to match the individual's evolving needs. For now, we can at least try to group people into categories based on several key criteria and examine their nutritional needs and ways to meet them. Of course, the same individual may find themselves belonging simultaneously to different groups in different categories, and this overlapping classification will bring us closer to true dietary individualization.

Roughly speaking, if we divide eight billion people into 8–10 main groups by certain characteristics and then split each group into 3–10 subgroups, we will already be taking a significant step toward personalization. The only problem is that until technology takes over the laborious task of fine-tuning one's diet over time, the responsibility for this work will remain with the person themselves. But really - what won't we do for our most beloved person, ourselves?

Genetical Specificity

There is no doubt that genetic inheritance exerts a profound influence on human metabolism. The DNA each person inherits at birth can determine, to varying degrees, their efficiency in digesting and metabolizing specific foods, as well as their optimal requirements for macro- and micronutrients, at least regarding the necessary dosages. Although modern technology allows us to sequence an individual's entire genome, our ability to interpret the functional meaning of every gene remains limited, and a complete understanding is unlikely in the near future. At present, we can reliably identify only certain genes whose physiological effects are reasonably well established. Of course, there are also well-documented cases where specific genetic mutations lead to diseases that directly influence the assimilation of certain foods or nutrients. These clinical examples - such as enzyme deficiencies or transport disorders - will be examined later in the section devoted to nutrition and disease. Even so, genetic predispositions can often be inferred indirectly from a person's ethnic background. For instance, individuals from dark-skinned populations generally have a lower risk

of vitamin D deficiency due to more efficient synthesis under sunlight exposure. Many East Asian populations exhibit lower levels of alcohol dehydrogenase compared to most Europeans, influencing both alcohol tolerance and metabolism. Another well-studied example involves lactose persistence: populations with a long history of dairy farming often retain the ability to digest lactose into adulthood, while populations without such historical exposure typically develop lactose intolerance as adults. Further examples illustrate the same principle. In certain Mediterranean populations, variants of the *HFE* gene are more prevalent, predisposing carriers to hemochromatosis (an excessive absorption of dietary iron) which may influence dietary recommendations for iron-rich foods. Conversely, in some populations from the Arctic regions, traditional diets rich in marine fats have shaped a higher tolerance for omega-3–heavy nutrition and distinct lipid metabolism patterns, adaptations that may become less beneficial when replaced with modern, high-carbohydrate diets. It is important to note that genetic inheritance is only part of the picture. Cultural dietary traditions also play a decisive role in shaping lifelong food preferences. National cuisines are introduced during early childhood, often through family feeding practices, imprinting a pattern of taste preferences and dietary habits that persist - consciously or subconsciously - throughout life [7]. Core Principle: Over centuries, some relatively isolated human populations developed digestive abilities suited to their traditional diets, leaving traces in their genetic makeup. *Your diet should reflect your inherited heritage.*

Age Specificity. Age exerts a profound influence on both the desired and the optimal diet. In fact, over the course of a long human life, dietary patterns can be meaningfully divided into several distinct stages and here, we will briefly glance at each stage and its nutritional focus. The first stage, which is conditionally considered part of human life, is the *intrauterine period*. At this stage, the fetus has little direct control over its nutrition. However, recent research shows that in the third trimester, the developing baby can already display emotional responses to the foods supplied through the mother's diet. It is quite possible that these fetal reactions influence the pregnant woman's food choices.

The second stage is very short - just a few days - yet extremely important. The newborn must adapt from receiving nutrients via the umbilical cord to oral feeding through its own digestive system. Another crucial feature of this stage is the role of a unique product – *colostrum* - in establishing a healthy gut microbiome and providing immune protection for a body that until then lived in a perfectly sterile environment. The third stage, lasting about a year, is dominated by milk feeding either with mother's milk or its substitutes of varying degrees of similarity. This stage ends with a gradual transition to definitive solid-food nutrition.

The **next stage** begins when caregivers choose the child's diet, though the child's own preferences start to be somewhat considered. Beyond supporting growth and development, this period is vital for shaping appetite and food habits. The eating style established here is *imprinted* in the child's brain, subtly influencing food choices, portion sizes, and eating rhythms for many years.

Then comes a **stage of increasing independence** (roughly from age 3–4 to 10–14 y.o.) when the young person

largely determines their own eating style. This is a time of massive physical growth, steadily rising nutritional needs, and high adaptability of the young, healthy body to various dietary patterns and physical conditions.

Next, the body's accumulated strength and experience allow for steady self-regulation of nutritional needs and adaptation to the available lifestyle. This **stage of dietary stability** is relatively long, often extending from the mid-teens to the early forties.

After about **forty-something**, food quantity requirements tend to stabilize or even decline, while attention shifts toward food quality and health benefits. This is also the time when certain significant health deviations often appear, requiring dietary adjustments.

From around **seventy onward**, physical (and sometimes cognitive) abilities wane, health issues become more numerous and significant, and a *compensatory, age-adapted diet* becomes essential.

Finally, those fortunate enough to approach the **centenarian milestone** usually either continue with the well-established eating style that served them for decades or adopt dietary principles inspired by longevity research/propaganda [8, 9].

Core Principle: Nutritional needs shift significantly over a lifetime. *Your diet should grow, mature, and age with you.*

Gender Specificity. When considering gender-related characteristics, we will not delve into the socio-psychological aspects of how individuals identify themselves within a particular category. For the purposes of this discussion, we proceed from a biological standpoint, recognizing the male sex, the female sex, and what we will call the "other" category encompassing anatomical and psychological variations from the typical patterns. From a nutritional perspective, women undoubtedly have certain differences compared with men. For instance, the average girl from birth and for quite some time thereafter is noticeably smaller than the average boy, which naturally reflects different needs for the building materials required for bodily growth. Beyond this, male and female bodies differ in their hormonal composition. These hormones not only govern reproductive functions but also have a significant influence on metabolism. Anatomical and hormonal differences between the sexes are also expressed in the specific areas where reserve nutrients are stored, and in the rates at which these reserves are converted into proteins or fats. Another difference lies in physical activity and, consequently, in the overall energy expenditure. This is further influenced by socio-cultural expectations: men are often assumed to perform heavier physical work on average, and therefore to expend more energy. On top of all these distinctions, reproductive roles place very different physiological demands on nutrition of men and women. Differences also manifest - partly psychological, partly biological - in the ways the sexes invest effort into achieving attractiveness. Men tend to focus more on muscular development and the accumulation of resources, while women generally pay more attention to body shape and outward appearance [10 -12]. As for those whom I classify in the "other" category, I make no social judgments regarding their self-identification or their inclusion in one group or another -- this is a matter between them and their community. Here, I consider this group purely from a nutritional standpoint. Some individuals in the "other" category have their traits

as a result of anatomical and/or genetic developmental variations; others arrive there for psychological reasons, including upbringing or external influence.

Regardless of the path that brought them into this category, they too deserve nutritional guidance to help them achieve their personal life goals. It is their right (and their responsibility toward their body and desires) to select from dietary recommendations for the more traditional sexes those that best suit their needs. Most importantly, they should be especially mindful of their individuality and the specifics of their situation. In truth, *everyone*, regardless of gender, benefits most from a personalized approach to nutrition and their own anatomical, hormonal, metabolic status as well as life goals have to be considered.

Core Principle: Biological sex influences nutritional needs. *Feed the body you have, not the category you're in.*

Local Specificity

Another way to group people is by taking into account their *local conditions*. As humanity spread across the globe, it fragmented into local populations living under vastly different circumstances. Some bask in the sun year-round, with heat as their main environmental challenge, while others endure nine months of harsh winter followed by three months of chilly summer. Climate change certainly alters local realities, yet the climatic differences remain profound. In some regions, agriculture flourishes almost all year, while in others even the most ordinary fruits and vegetables are rare imports, priced far beyond the reach of most residents. In certain areas, there is an abundance of vitamins and micronutrients, in others, a severe shortage. For coastal and island populations, seafood (rich in iodine, fluorine, copper, and other trace elements) is everyday fare; for those living far inland, it is a costly delicacy. In highly developed countries, seasonal variation in food availability is negligible. Elsewhere, the season dictates the diet entirely. Some eat food freshly harvested from their gardens; others rely on months-old stored supplies.

There are also vast areas of the world where environmental pollution with various toxins is high, forcing local populations to adapt, including through specific dietary strategies. Agricultural chemical use adds another layer to the toxicity profile of local foods. Likewise, the availability of certain foods differs drastically between high-altitude and coastal regions. Globalization plays an important role here, but it has by no means erased the influence of local factors. Moreover, national culinary traditions help preserve eating habits even when modern logistics make it possible to bring in foods from faraway regions. Not so long ago, expeditions to distant lands had to carry stocks of familiar provisions. Without them, participants often died (for example, from scurvy in northern latitudes) or had to adopt local diets that might clash with their genetic, ethnic, or religious background. Even today, some regions face high risks of infectious disease, and their traditional cuisines, partly for this reason, are rich in spicy, pungent ingredients. In other regions, food is much milder. High risk of parasites and infection is the obvious reason for deeper thermal treatment of food in some ethnic cuisines.

Finally, local conditions also shape the extent to which technology intervenes in food production and storage. Many areas still produce foods in the traditional way, using heirloom varieties and long-established methods, while in

others even foods with the same names have been transformed by breeding and industrial processing. That beautiful apple in an American supermarket is not the same as the heirloom apple grown by the eater in a rural orchard, and the modern broiler chicken, though still called "chicken", bears little resemblance to the birds that brood their own chicks and forage freely [7, 13, 14].

Core Principle: Geography shapes diet as much as biology does. *Where you live should help shape how you eat.*

Priorities' Specificity

The behavior and lifestyle priorities of different people can radically shape their nutrition not only in terms of physical needs but also through specific desires and life goals. Trying to convince someone out of their chosen priority is usually pointless; they will change it only if they themselves decide to, whether overtime or under the pressure of circumstances. For example, a person whose main focus was once sexual, or intellectual success may later shift toward longevity.

Naturally, any eater is far more receptive to information that matches or promises to fulfill their current goals - whether it's the desire to lose weight, build physical strength, or become a sexual powerhouse. A religious person may willingly fast or even sacrifice their health just to avoid violating dietary restrictions imposed by their faith or beliefs (as in the case of vegans).

That is why individualized nutrition must take into account a person's mental, physical, sexual, religious, and other aspirations, while also offering ways to compensate for any harmful side effects caused by those priorities. Striving for brain enhancement, maximizing energy expenditure, or observing religious restrictions is not "forbidden territory", but such factors must be reflected in a person's diet plan. Longevity enthusiast is no less valid than the beauty devotee, the fitness fanatic, or anyone else.

A person's behavioral goals deserve as much consideration in personalized nutrition as any other factor that makes them unique [2, 10,12, 14].

Core Principle: A person's life goals - whether physical performance, intellectual achievement, beauty, sexual vitality, or longevity - strongly influence food choices. *Your goals deserve a diet designed to serve them.*

Social Factors

Social factors add a distinct layer of specificity to a person's nutritional profile. They, too, shape the way a person eats. For example, the eating habits of a single individual differ markedly from those of someone in a family. Here, there is no clear "better" or "worse": a single person is free to regulate their diet entirely on their own, while a family member often has to coordinate meals with others in their **household**. The same applies to meal schedules.

Since a family is typically composed of individuals differing in age, gender, weight, type of work, and even possible genetic traits, every member must make dietary compromises. The limits of such compromise are not always obvious without expert guidance.

Nutritional contradictions become even more pronounced at large social gatherings. At such tables, you may find people from vastly different backgrounds, sometimes from the other side of the world. Ideally, each diner would choose independently from a wide range of dishes, but in reality, meals are often served uniformly, or people feel socially uncomfortable diverging from the group. For some, such occasions are

rare; for others, they are practically part of daily life.

A particularly important social factor influencing nutrition is **wealth**. It is obvious that those with greater means can afford more expensive foods and the services of high-profile dietitians. Yet higher cost is no guarantee of higher quality, especially for a specific individual. A product may be expensive because it is rare or marketed cleverly rather than because it is nutritionally superior. Similarly, a consultation with a top "celebrity" dietitian may reflect branding and popularity more than true expertise.

Among other social factors to be considered in individualized nutrition is **time limitation**. In modern society, not everyone's natural circadian rhythms align with their work schedule. Some must leave home very early, commute long distances, and endure fixed mealtimes at work. Others are luckier, able to shape their schedule around their own preferences. Naturally, such differences should be reflected in dietary planning.

Another factor worth noting is **vacations and travel**. For some, these are rare interruptions; for others, they are a regular occurrence. Away from home and familiar surroundings, people often change their eating habits, sometimes out of curiosity, sometimes out of necessity. In certain cases, these changes can be ignored; in others, they may have significant consequences for one's health and well-being.

Personalized nutrition must account for all these social factors, alongside biological and psychological ones, to be truly effective [2, 3,14].

Core Principle: Social context often determines what, when, and how we eat. *Your social life is part of your nutritional reality.*

Health Issues

A distinctive factor shaping a person's nutrition can be the presence of a temporary or chronic condition requiring a specific diet. This belongs to the domain of specialized medicine, which needs nutritional considerations and is still evolving.

Considering that these individual health factors are layered on top of the other personal characteristics discussed above, this section is meant to once again underscore the importance of **personalizing nutrition** for each person.

Unexplained Individual Peculiarities

Strictly speaking, this section should be called *"Unexplained Peculiarities - at Least for Now."*

Over many years of studying and observing physiology of nutrition, I have repeatedly come across strange, seemingly illogical reactions of certain people to particular foods.

I am convinced that if we could study each of these "exceptions to the rule" in detail, we would find a rational explanation: hidden allergies in one person, unique microbiome composition in another, a micronutrient deficiency in a third, or perhaps the peculiar imprinting of feeding patterns during psychological development. But until science gains the ability to study every person comprehensively from genetics and medical history to psychological development, the practical approach is simple: when designing an individual diet, we must account for these personal peculiarities. If a preference does no harm, let it be included. If it does cause harm, then the task is to find a safe substitute or a workable compromise.

Conclusion, Perspective

I have long examined and challenged

the advice of diet gurus and dogmas followed by their devoted audiences. Critique is important, but critique alone is not enough. It is time to replace broad, one-size-fits-all claims with a system that reflects the realities of human diversity.

That system is the principle of **personalized nutritional** framework built on both science and self-knowledge. Your body's needs are written in its physiology, shaped by genetics, age, sex, and environment, yet also influenced by the invisible architecture of your life - your priorities, ambitions, values, etc.

We may all speak of health, beauty, longevity, and success, but the order and meaning of these ideals differ from person to person. Such differences make the dream of a universal diet an illusion.

To truly personalize nutrition, we envision a specialized AI that interacts with each user continuously, adjusting its diet in real time based on a wide range of factors. By providing the AI with ongoing details about the lifestyle and available foods, it can offer precise, tailored guidance on each next step.

For now, above presented ideas can guide us closer to personalizing our nutrition. We can examine the realities of modern living and find how to design a diet that is not merely "healthy" in some general sense, but precisely suited to our unique biology, personal goals, and evolving aspirations. In doing so, we will gain not just knowledge, but mastery - the ability to make nutrition a powerful tool for building the body, mind, and future the envision.

Prediction: In the very near future, we can expect the emergence of an AI application designed to serve a specific individual. It will know the person's baseline data - such as genetics, age, gender, lifestyle, and desired goals - and continuously monitor daily routines, weather, physical activity, and other factors. Taking all of this into account, it will provide personalized dietary recommendations, highlight the risks of deviating from them, and thus serve as a fully individualized nutrition advisor for its owner.

References:

1. https://tinyurl.com/42w65wpd
2. https://tinyurl.com/343sty2d
3. https://tinyurl.com/yky3azv4
4. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9570623/
5. https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1370595/full
6. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831325000134
7. https://tinyurl.com/26y9ukrc
8. https://tinyurl.com/2wkhtpsy
9. https://tinyurl.com/vmdvkahz
10. https://tinyurl.com/3kznux47
11. https://tinyurl.com/2pbh829j
12. https://tinyurl.com/5n7tybzj
13. https://tinyurl.com/2ht7tvfc
14. https://tinyurl.com/yc258dtk

REZUME
INTEGRALLASHGAN OVQATLANISH YONDASHUVI – SHAXSIYLASHTIRILGAN PARHEZ.

Efroim Gurman

PhD, Dr.Sci., *VetVittels LLC* ilmiy rahbari (Nyu-York, AQSh),
admin@vetvittels.com

Mutaxassislar va keng jamoatchilik orasida keng tarqalgan parhez tavsiyalarining tanqidiy tahlilidan so‘ng ushbu maqolada shaxsiylashtirilgan ovqatlanish kontsepsiyasi bayon etiladi. Individual parhez ehtiyojlari ko‘plab omillar bilan belgilanadi: genetik xususiyatlar, yosh, jins, sog‘liq holati, ijtimoiy muhit va madaniy kontekst. Shaxsiy qadriyatlar va ustuvorliklardagi farqlar individual yondashuv zarurligini yanada ta’kidlaydi. Oziq-ovqatning ko‘p komponentli tarkibi va qo‘shimchalarning mavjudligi har bir inson uchun optimal ovqatlanishga yaqinlashish hamda uni o‘zgarib borayotgan sharoitlarga mos ravishda real vaqt rejimida tuzatish imkoniyatini nazariy asoslaydi. Sun’iy intellektdagi yutuqlar bunday yondashuvni amaliyotga joriy etishni tobora mumkin qilmoqda.

РЕЗЮМЕ
ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ – ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИЕТА

Эфроим Гурман

PhD, Dr.Sci., научный руководитель VetVittels LLC (Нью-Йорк, США),
admin@vetvittels.com

После критического анализа диетических рекомендаций, широко распространённых как среди специалистов, так и среди широкой публики, в статье представлена концепция персонализированного питания. Индивидуальные потребности в питании определяются множеством факторов, включая генетические особенности, возраст, пол, состояние здоровья, социальную среду и культурный контекст. Различия в личных ценностях и приоритетах дополнительно подчёркивают необходимость индивидуализированного подхода. Многокомпонентный состав пищи в сочетании с наличием пищевых добавок создаёт теоретическую основу для формирования диеты, максимально приближённой к оптимальной для каждого человека, с возможностью её корректировки в режиме реального времени в зависимости от изменяющихся условий. Достижения в области искусственного интеллекта делают практическую реализацию такого подхода всё более осуществимой.

УДК: 618.14-006.36-07:577.27

АЁЛЛАРДА ЭНДОМЕТРИАЛ ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШЛАРИДА ИММУНОЛОГИК БИОМАРКЕРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Гаипова Наргиза Мансур қизи., Шукуров Фархад Ишкулович., Насриддинова Гулхаё Баходировна

Тошкент давлат тиббиёт университети
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *аномал қон кетиш, эндометриал дисфункция, CXCL10, CCL2, CCL5, иммунологик биомаркер, прогноз.*

Кириш. Бачадондан аномал қон кетишлар (БАҚК) – репродуктив ёшдаги аёлларда энг кўп учрайдиган гинекологик патологиялардан бири бўлиб, унинг асосий сабабларидан бири эндометриал дисфункция ҳисобланади. Иммунологик биомаркерлар, хусусан CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари эндометрийдаги яллиғланиш жараёнлари ва қон кетиш хавфини прогнозлашда истиқболли кўрсаткичлар сифатида қаралмоқда.

Мақсад. Эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК аёлларда CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари даражасини аниқлаш ва уларнинг клиник ҳамда прогностик аҳамиятини баҳолаш.

Материал ва усуллар. 2022–2025 йилларда 120 нафар аёл текширилди, шундан 90 нафарида БАҚК-Э, 30 нафари назорат гуруҳида эди. Қон зардобида хемокинлар даражаси ELISA усули билан, хайз циклининг 5–7 кунлари аниқланди. Статистик таҳлил SPSS 26.0 дастурида бажарилди.

Натижалар. БАҚК-Э аёлларда CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли ошганлиги аниқланди ($p<0,001$). CXCL10 ва CCL2 эндометриал дисфункция даражаси билан тескари корреляцияга ($r=–0,32$; $r=–0,27$), CCL5 эса қон кетиш давомийлиги ва меноррагия сони билан ижобий корреляцияга ($r=+0,36$) эга бўлди. Ишлаб чиқилган логистик регрессия модели (AUC=0,81) қон кетиш давомийлигини индивидуал прогнозлашда юқори самарадорлик кўрсатди.

Хулоса. CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК аёлларда ишончли иммунологик биомаркерлар сифатида аҳамиятли бўлиб, уларни клиник амалиётга жорий этиш қон кетиш хавфини эрта аниқлаш ва даволаш тактикасида шахсийлаштирилган ёндошувни таъминлайди.

Кириш. Бачадондан аномал қон кетишлар (БАҚК) – репродуктив ёшдаги аёлларда энг кўп учрайдиган гинекологик муаммолардан бири бўлиб, уларнинг ҳаётий сифатини пасайтиради, камқонликка ва репродуктив функция бузилишларига олиб келади

[1–3]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ва FIGO маълумотларига кўра, репродуктив ёшдаги аёлларнинг камида 30–35% ида ҳаёт давомида турли кўринишдаги бачадондан аномал қон кетишлари кузатилади [4–6]. Уларнинг асосий қисми эндометриал дисфункция билан боғлиқ бўлиб, патогенез марказида эндометрийнинг циклик ўзгаришларининг издан чиқиши, яллиғланиш жараёнлари ва регенерация механизмларининг бузилиши туради [7–9]. Сўнгги йилларда БАҚК-Э этиопатогенезида фақат гормонал ёки морфологик эмас, балки иммунологик омилларнинг ҳам ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканлиги ҳақида кўплаб илмий маълумотлар келтирилмоқда [10–12]. Хусусан, эндометрийдаги яллиғланиш ва тўқимавий қайта тикланиш жараёнларида хемокинларнинг концентрацияси ва функцияси муҳим роль ўйнайди. Улар иммун хужайраларнинг миграцияси ва активациясига таъсир кўрсатиб, қон кетишнинг давомийлиги ва рецидивига туртки бериши мумкин [13–15]. Бироқ амалиётда БАҚК-Э ташхислаш ва даволашда асосан универсал схемалардан фойдаланилади. Беморнинг ёши, гормонал статуси ва иммунологик ҳолати кам ҳолларда ҳисобга олинади. Бу эса самарадорликнинг пастлиги ва қон кетишнинг рецидивига сабаб бўлади [16–17]. Шу нуқтаи назардан, иммунологик биомаркерларни клиник ва прогностик жараёнга жорий этиш муҳим аҳамият касб этади [18]. Халқаро адабиётларда CXCL10, CCL2 ва CCL5 каби хемокинлар яллиғланиш даражаси, эндометрий тўқимавий қайта тикланиши ва қон кетиш хавфи билан боғлиқлиги кўрсатилган [19]. Бироқ уларнинг аниқ прогностик аҳамияти, репродуктив ёш гуруҳлари бўйича динамикаси ва даволаш тактикасини индивидуаллаштиришдаги роли етарлича ўрганилмаган [20]. Шу боисдан ҳам эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК ҳолатларида CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинларини клиник ва прогностик жиҳатдан баҳолаш, улар асосида прогностик модел ишлаб чиқиш ва шахсийлаштирилган даволаш тактикасини белгилаш илмий ва амалий жиҳатдан жуда долзарб ҳисобланади. Бу нафақат қон кетиш асоратларини камайтириш, балки аёлларнинг репродуктив саломатлигини сақлашга ҳам хизмат қилади. Тадқиқот мақсади – эндометриал дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетган аёлларда CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинларининг даражасини ҳамда уларнинг клиник ва прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадиқот материали ва усуллари. Ушбу тадқиқот 2022–2025 йиллар давомида Тошкент давлат тиббиёт университети клиник базаларида амалга оширилди. Жами 120 нафар аёл тадқиқотга жалб қилинди, шундан 90 нафар беморда эндометриал дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш (БАҚК-Э) аниқланди, 30 нафар аёл эса назорат гуруҳини ташкил қилди. Беморлар ёшга кўра тўрт гуруҳга ажратилди: I-гурух (эрта репродуктив ёш, 18–25 ёш, n=30), II-гурух (ўрта репродуктив ёш, 26–35 ёш, n=30), III-гурух (кеч репродуктив ёш, 36–41 ёш, n=30) ҳамда назорат гуруҳи (гинекологик патологиясиз, саломатлиги клиник ва лаборатор жиҳатдан тасдиқланган 30 нафар соғлом аёл).

Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида 18–41 ёшдаги репродуктив ёшдаги аёллар, клиник, эхографик ва лаборатор маълумотлар асосида

эндометриал дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш ташхиси қўйилган беморлар ҳамда тадқиқотда иштирок этишга ёзма розилик берган аёллар қабул қилинди. Тадқиқотга киритмаслик мезонларига органик генезли қон кетишлар (миома, полип, аденомиоз, онкологик касалликлар), қон ивиш тизими патологиялари ёки антикоагулянт терапия олувчилар, оғир эндокрин патологиялар (гипотиреоз, гиперпролактинемия, ТПС), ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликлари, ҳомиладор ва лактация давридаги аёллар, шунингдек тадқиқотда иштирок этишдан бош тортганлар киритилди.

Барча иштирокчилардан қон зардоби олинди ва CXCL10, CCL2 ҳамда CCL5 хемокинлари даражалари стандарт иммунофермент таҳлил (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) усули орқали аниқланди. Намуналар хайз циклининг 5–7 кунларида олинди. Тадқиқотда сертификатланган хорижий ишлаб чиқарувчиларнинг тижорат тест-системаларидан фойдаланилди.

Маълумотлар SPSS 26.0 дастурида қайта ишланди. Натижалар ортча қиймат (M) ва стандарт хатолик (±m) кўринишида тақдим этилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ Стъюдент t-тести ва дисперсион таҳлил орқали баҳоланди. Ҳосил бўлган боғлиқликлар учун корреляцион таҳлил (Пирсон ёки Спирман коэффициенти) қўлланилди. Прогностик аҳамият ROC-анализ ва логистик регрессия моделлари ёрдамида баҳоланди. Статистик ишончлилик даражаси $p<0,05$ сифатида қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва унинг мухокамаси. Тадқиқот натижалари асосий гуруҳдаги аёлларда қондаги CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари даражаси назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p<0,01–0,001$). Хусусан, CXCL10: I-гуруҳда 59,7±2,0 пг/мл ($p<0,05$), II-гуруҳда 65,9±2,2 пг/мл ($p<0,001$), III-гуруҳда 73,2±2,4 пг/мл ($p<0,001$), назорат гуруҳида эса 51,8±1,7 пг/мл; CCL2: I-гуруҳда 92,1±3,1 пг/мл, II-гуруҳда 104,6±3,4 пг/мл, III-гуруҳда 116,3±3,9 пг/мл, назоратда 74,2±2,4 пг/мл ($p<0,001$); CCL5: I-гуруҳда 81,3±2,7 пг/мл, II-гуруҳда 89,8±3,0 пг/мл, III-гуруҳда 98,2±3,2 пг/мл, назоратда 60,7±2,0 пг/мл ($p<0,001$). Шунингдек, тадқиқот натижалари ёш ўсиши билан ушбу хемокинларнинг концентрацияси, айниқса, III-гуруҳда энг юқори даражага эришгани қайд этилди (1-жадвал).

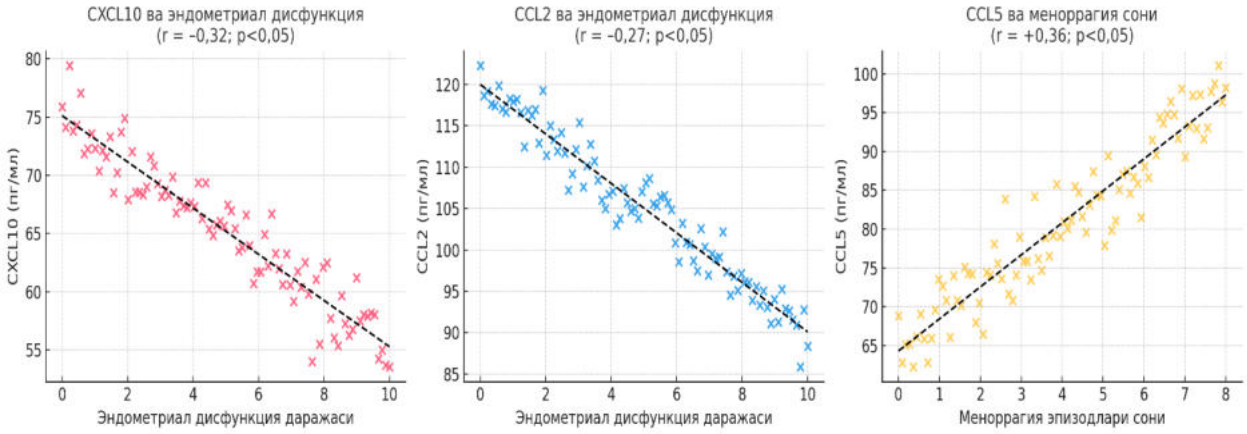
1-жадвал

Турли репродуктив ёшдаги аёлларда қондаги хемокинлари даражаси (пг/мл)

Кўрсаткич	I-**гуруҳ**, n=30	II-**гуруҳ** , n=30	III-**гуруҳ** , n=30	**Назорат гуруҳи** n=30
CXCL10	59,7±2,0*	65,9±2,2***^	73,2±2,4***^^^&	51,8±1,7
CCL2	92,1±3,1***	104,6±3,4***^	116,3±3,9***^^^&	74,2±2,4
CCL5	81,3±2,7***	89,8±3,0***^	98,2±3,2***^^^&	60,7±2,0

Изоҳ: *- назорат гуруҳига нисбатан фарқланиш ишончли (*-P<0,05; ***-P<0,001). ^- I-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^-P<0,05; ^^^-P<0,001). &- II-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&-P<0,05)

Тадқиқот натижалари шундан далолат бердики, эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК аёлларда CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинларининг кескин кўтарилиши эндометрийда суст яллиғланиш, иммун хужайралар инфильтрацияси ва тўқимавий қайта тикланишнинг бузилиши билан чамбарчас боғлиқ. Корреляцион анализ CXCL10 ва CCL2 кўрсаткичлари эндометриал дисфункция даражаси билан тескари боғлиқлик кўрсатди (r=–0,32 ва r=–0,27; p<0,05). CCL5 даражасининг ошиши меноррагия ва қон кетишлари сони билан ижобий боғлиқлик кўрсатди (r=+0,36; p<0,05) (1-расм).



1-расм. **Эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК билан хемокинлар ва клиник кўринишлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

Қондаги CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари БАҚК-Э нинг иммунологик патогенезида марказий роль ўйнайди ва уларни аниқлаш - беморларда яллиғланиш даражасини баҳолаш, қон кетиш хавфини эрта прогнозлаш ҳамда индивидуал даволаш тактикаси ишлаб чиқишда истиқболли биомаркерлар бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларига кўра, эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК-Э аёлларда қондаги CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари даражаси ишончли юқори бўлиши ушбу маркерларнинг қон кетиш хавфини прогнозлашдаги аҳамиятини тасдиқлайди. Ташхислаш мақсадида CXCL10 (порог >65 пг/мл), CCL2 (>100 пг/мл) ва CCL5 (>90 пг/мл) концентрациялари ҳисобга олинди. Ҳар бир маркер нормадан юқори бўлса, 1 балл берилди ва жами баллга кўра қон кетиш хавфи аниқланади: 0 баллда хавф паст, 1–2 баллда ўртача, 3 баллда юқори деб баҳоланди. Иммунологик индекс CXCL10, CCL2 ва CCL5 миқдорининг ўрта арифметиги орқали ҳисобланади. Қон кетиш хавфини интеграл прогнозлаш учун модел ишлаб чиқилди: қон кетиш хавфи = 0,32×CXCL10+0,37 ×CCL2+0,29×CCL5+0,16×ёш+0,14×тана массаси индекси. Бу индекс ≥160 бўлса, юқори хавф, 130–160 бўлса, ўртача хавф, <130 бўлса, паст хавф деб баҳоланади.

Даволаш тактикаси хавф гуруҳига мос ҳолда шахсийлаштирилди: паст хавфда витамин-минерал комплекслар ва динамик назорат, ўртача хавфда қўшимча иммуномодуля-

торлар, циклли гормонал терапия ва профилактик гемостатиклар, юқори хавфда эса гормонал терапия, заруратда антицитокин ёки иммуносупрессив препаратлар, шунингдек, хирургик усуллар (гистероскопия, кюретаж) тавсия этилади.

Ушбу модел ёрдамида беморларда яллиғланиш даражасини эрта аниқлаш, қон кетиш хавфини прогнозлаш ва индивидуал даволаш тактикасини шакллантириш мумкин бўлиб, бу БАҚК-Э рецидиви ва асоратларини камайтиришда муҳим аҳамиятга эга. CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари БАҚК-Э иммунопатогенезида марказий роль ўйнайдиган истиқболли биомаркерлар сифатида клиник амалиётга кенг жорий этилиши мақсадга мувофиқ.

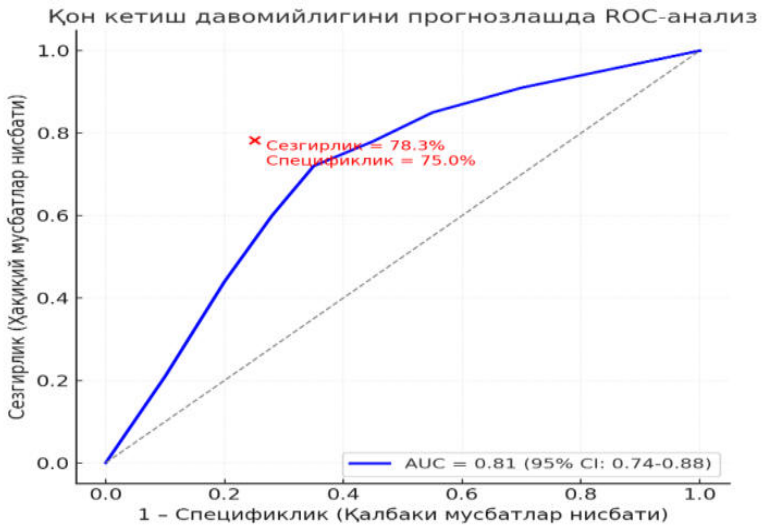
Шунингдек биз ушбу тадқиқотда, эндометриал дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш аниқланган аёлларда қон кетишнинг давомийлиги (≥10 кун)ни прогнозлаш учун логистик регрессия модели яратилди. Прогнозлаш учун иммунологик биомаркерлар (CXCL10, CCL2, CCL5), гормонал кўрсаткичлар (ФСГ, прогестерон), бемор ёши ва меноррагия сони асосий параметрлар сифатида танланди.

Логистик модел формуласига кўра, ушбу кўрсаткичлар ошган сари аёлларда узоқ (≥10 кун) давом этадиган қон кетиш хавфи аҳамиятли даражада ортиши аниқланди ($p<0,001$). Логистик регрессия модели асосида беморлар қон кетиш муддатининг узоқ давом этишига бўлган индивидуал хавфига кўра учта гуруҳга ажратилди:

Паст хавфли гуруҳ: Прогнозлаш модели балли ≤0,3 бўлган аёллар. Уларда қон кетиш муддати одатда 7 кундан ошмаган, рецидивлар ва клиник асоратлар учрамаган.**Ўртача хавфли гуруҳ:** Модел балли 0,31–0,6 оралиғида бўлган беморлар. Бу гуруҳда қон кетиш ҳолатлари кўпроқ кузатилган ва давомийлик 7–10 кунгача етиши мумкин. **Юқори хавфли гуруҳ:** Модел балли ≥0,61 бўлган беморлар. Уларда қон кетиш муддати 10 кун ва ундан ортиқ давом этган, қон йўқотиш миқдори юқори ва аниқ клиник асоратлар кузатилган. Балли кўрсаткичлари логистик регрессия моделининг қийматлари асосида автоматик ҳисобланган. Ҳар бир гуруҳга индивидуал профилактика ва даволаш тактикаси ишлаб чиқиш имконияти яратилди.

Моделнинг ROC-анализи натижасида самарадорлиги юқори эканлиги кўрсатилди: AUC - 0,81 (95% CI: 0,74–0,88), сезгирлик - 78,3%, спецификлик - 75,0% (3.8.расм). Мазкур модел БАҚК-Э беморларда қон кетиш давомийлигини индивидуал прогноз қилиш, юқори хавфли аёлларни эрта аниқлаш ва шахсийлаштирилган даволаш стратегиясини белгилашда самарали инструмент сифатида тавсия этилади (2-расм).

Эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚК бўлган аёлларда қондаги CXCL10, CCL2 ва CCL5 даражасининг сезиларли ошиши касаллик патогенездаги иммунологик механизмларнинг устуворлигини кўрсатади. Ушбу биомаркерларнинг клиник амалиётга жорий этилиши БАҚК-Э ҳолатларини эрта аниқлаш ва асоратларни олдини олишда муҳим аҳамият касб этади.



2-расм. **Эндометриал дисфункция билан боғлиқ БАҚКда қон кетиш давомийлигини прогнозлаш моделини ROC анализи**

Хулоса. Эндометриал дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш ҳолатлари репродуктив ёшдаги аёлларда кўп учрайдиган ва саломатликка жиддий таъсир этувчи гинекологик патология ҳисобланади. Тадқиқот натижалари қондаги CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинлари даражасининг назорат гуруҳига нисбатан ишончли ошганини кўрсатди. Хусусан, ушбу кўрсаткичлар ёш ўсиши билан параллел равишда кучайиб, III-гурўҳда энг юқори даражага эришгани қайд этилди. CXCL10 ва CCL2 эндометриал дисфункция даражаси билан тескари корреляция, CCL5 эса қон кетиш давомийлиги ва меноррагия сони билан тўғридан-тўғри боғлиқликка эга эканлиги аниқланди.

Ишлаб чиқилган иммунологик индекс ва логистик регрессия модели қон кетиш хавфи ва унинг давомийлигини аниқлашда юқори прогностик қийматга эга бўлиб (AUC=0,81), юқори хавфли гуруҳларни эрта аниқлаш имконини берди. Бу эса даволаш тактикасида шахсийлаштирилган ёндошувни таъминлаш, рецидив ва асоратларни камайтиришда самарали инструмент сифатида тавсия этилади.

Олинган натижалар CXCL10, CCL2 ва CCL5 хемокинларини эндометриал дисфункция билан боғлиқ бачадондан аномал қон кетиш ҳолатларида **ишончли иммунологик биомаркерлар** сифатида баҳолаш имконини берди. Ушбу биомаркерларнинг клиник амалиётга жорий этилиши беморларда яллиғланиш жараёнларини эрта аниқлаш, қон кетиш хавфини прогнозлаш ва индивидуал терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абраева Н. Н., Шукуров Ф. И., Гаипова Н. М., Насриддинова Г. Б., Исмаилова Ш. И. Цитокиновый статус у женщин с аномальными маточными кровотечениями, вызванный овуляторной дисфункцией // Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2024. – Т. 4, № 12. – С. 209-223.

2. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. Этиология, патогенез,

клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 33–37.

3. Артеменко Ю. С., Хамошина М. Б., Петренко Н. В., Демина О. А. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11(S). – С. 36-41.

4. Асатурова А. В., Чернуха Г. Е., Иванов И. А., Куземин А. А. Клинико-морфометрические особенности полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 7. – С. 64-70.

5. Дикке Г. Б. Терапевтическая тактика при аномальных маточных кровотечениях, не связанных со структурными аномалиями матки // Медицинский совет. – 2017. – № 21. – С. 168-172.

6. Дубровина С. О., Киревнина Л. В., Лесной М. Н. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 170-177.

7. Енькова Е. В., Киселева Е. В., Хоперская О. В., Хатунцев А. В., Тюрина И. Д. Аномальные маточные кровотечения: этиология и патогенез (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 365-381.

8. Митрелис Р. Ю., Михалева Л. М., Оразов М. Р., Михалев С. А., Кобызева Т. Ю. Хронический эндометрит в развитии аномальных маточных кровотечений, эндометриальной дисфункции и других нарушений репродукции (обзор литературы) // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 3. – С. 27-38.

9. Никитина Т. И., Осадчев В. Б., Бабков К. В., Мухамедзянова В. М. Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение классификации PALM-COEIN // Фарматека. – 2016. – № 3. – С. 47-50.

10. Соловьева А. В., Чегус Л. А. Аномальные маточные кровотечения у женщин в репродуктивном возрасте и пременопаузе // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 29-38.

11. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 121, No. 4. – P. 891-896.

12. Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, et al. Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. – Vol. 288. – P. 90-107.

13. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding // Biol Reprod. – 2019. – Vol. 101, No. 6. – P. 1155-1166.

14. Jain V, Munro MG, Critchley HOD. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: FIGO Systems 1 and 2 // Int J Gynaecol Obstet. – 2023. – Vol. 162 Suppl 2. – P. 29-42.

15. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // Int J Gynaecol Obstet.

– 2011. – Vol. 113, No. 1. – P. 3-13.

16. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding: 2018 revisions // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. – Vol. 143, No. 3. – P. 393-408.

17. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding // Br Med Bull. – 2017. – Vol. 123, No. 1. – P. 103-114.

18. Habiba M, Guo SW, Benagiano G. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding: Review of the Evidence // Biomolecules. – 2024. – Vol. 14, No. 6. – Article 616.

19. Wynants L, Verbakel JYJ, Valentin L, et al. The Risk of Endometrial Malignancy and Other Endometrial Pathology in Women with Abnormal Uterine Bleeding: An Ultrasound-Based Model // Gynecol Obstet Invest. – 2022. – Vol. 87, No. 1. – P. 54-61.

20. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women // Am Fam Physician. – 2019. – Vol. 99, No. 7. – P. 435-443.

РЕЗЮМЕ
КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН

Гаипова Наргиза Мансур қизи, Шукуров Фархад Ишкулович, Насриддинова Гулхаё Баходировна

Ташкентский государственный медицинский университет
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *аномальные маточные кровотечения, эндометриальная дисфункция, CXCL10, CCL2, CCL5, иммунологический биомаркер, прогноз.*

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются одной из наиболее распространённых гинекологических патологий у женщин репродуктивного возраста, и их ведущей причиной считается эндометриальная дисфункция. Иммунологические биомаркеры, в частности хемокины CXCL10, CCL2 и CCL5, рассматриваются как перспективные показатели воспалительных процессов в эндометрии и предикторы риска кровотечений.

Определить уровень хемокинов CXCL10, CCL2 и CCL5 у женщин с АМК, ассоциированными с эндометриальной дисфункцией, и оценить их клиническое и прогностическое значение.

В период 2022–2025 гг. обследовано 120 женщин, из них 90 с АМК-Э и 30 в контрольной группе. Концентрации хемокинов в сыворотке крови определялись методом ELISA на 5–7-й день менструального цикла. Статистическая обработка проведена с использованием SPSS 26.0.

У женщин с АМК-Э уровни CXCL10, CCL2 и CCL5 были достоверно выше,

чем в контрольной группе (p<0,001). CXCL10 и CCL2 отрицательно коррелировали со степенью эндометриальной дисфункции (r=–0,32; r=–0,27), тогда как CCL5 положительно коррелировал с длительностью и частотой меноррагий (r=+0,36). Разработанная логистическая регрессионная модель (AUC=0,81) показала высокую эффективность в прогнозировании продолжительности кровотечения.

CXCL10, CCL2 и CCL5 являются значимыми иммунологическими биомаркерами у женщин с АМК-Э. Их внедрение в клиническую практику позволит раннее прогнозирование риска кровотечений и разработку персонализированных лечебных стратегий.

SUMMARY
CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS IN ABNORMAL UTERINE BLEEDING ASSOCIATED WITH ENDOMETRIAL DYSFUNCTION IN WOMEN

Gaipova Nargiza Mansur qizi, Shukurov Farhad Ishkulovich, Nasriddinova Gulkhayo Bakhodirovna

Tashkent State Medical University
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *abnormal uterine bleeding, endometrial dysfunction, CXCL10, CCL2, CCL5, immunological biomarker, prognosis.*

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common gynecological disorders in women of reproductive age, with endometrial dysfunction being a leading cause. Immunological biomarkers, particularly the chemokines CXCL10, CCL2, and CCL5, are considered promising indicators of endometrial inflammation and predictors of bleeding risk.

To assess serum levels of CXCL10, CCL2, and CCL5 in women with AUB associated with endometrial dysfunction and to evaluate their clinical and prognostic significance.

Between 2022 and 2025, 120 women were examined, including 90 with AUB-E and 30 controls. Serum chemokine concentrations were measured using ELISA on days 5–7 of the menstrual cycle. Statistical analysis was performed with SPSS 26.0.

Women with AUB-E demonstrated significantly higher serum levels of CXCL10, CCL2, and CCL5 compared to controls (p<0.001). CXCL10 and CCL2 showed negative correlations with the degree of endometrial dysfunction (r=–0.32; r=–0.27), while CCL5 positively correlated with the duration and frequency of menorrhagia (r=+0.36). The developed logistic regression model (AUC=0.81) proved effective for individualized prediction of bleeding duration.

CXCL10, CCL2, and CCL5 are reliable immunological biomarkers in women with AUB-E. Their integration into clinical practice may enhance early risk prediction and support personalized treatment strategies.

УДК 574.24

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОЧВЕННЫХ БАКТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Грицкевич Е.Р.[1], Сыса А.Г.[1], Бученков И.Э.[2], Мальцева С.В.[1], Ахмед Х.Д.А.[1], Иконникова Н.В.[1], Живицкая Е.П.[1]

[1]Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь
[2]Полесский государственный университет, Минск, Беларусь
gritskevitchev@mail.ru

Ключевые слова: *Bacillus subtilis*, общая антиоксидантная активность, DPPH, ионизирующее излучение, функциональные гены, фитаза, нитрогеназа, щелочная фосфатаза, ауксотрофия, БГКП, почвенные микроорганизмы, радиационный стресс.

В условиях хронического радиационного стресса почвенные микроорганизмы подвергаются окислительному повреждению, что требует активации антиоксидантных систем и адаптивных молекулярно-генетических механизмов. В исследовании оценена общая антиоксидантная активность (ОАА) методом DPPH и изучено наличие ключевых функциональных генов (*phyC*, *nifH*, *phoA*) у штаммов *Bacillus subtilis*, выделенных из территорий с различным уровнем радиоактивного загрязнения: Полесского государственного радиационно-экологического заповедника (ПГРЭЗ), Березинского биосферного заповедника (ББЗ), Оршанского и Островецкого районов. Показано, что ОАА не имеет достоверных различий между группами ($p > 0,05$), сохраняясь на уровне 46,3–49,5%, что свидетельствует о стабильности защитных механизмов клетки при длительном воздействии ионизирующего излучения. Однако установлено значительное снижение частоты встречаемости функциональных генов у *B. subtilis*: на территории ПГРЭЗ доля штаммов, обладающих хотя бы одним из трёх генов, составила 21% против 51% в ББЗ. Дополнительно выявлены ауксотрофные варианты БГКП (*E. coli*), характеризующиеся зависимостью от лейцина и тирозина, что указывает на метаболическую модификацию условно-патогенной флоры. Полученные данные демонстрируют диссоциацию между сохранением антиоксидантной защиты и утратой метаболической активности, что может свидетельствовать о переходе микробных популяций в состояние «выживания без функции». Эти изменения имеют важное значение для оценки микробиологической безопасности среды, понимания эво-

люции патогенности и разработки устойчивых к стрессу биопрепаратов на основе *Bacillus subtilis*.

Введение. Микроорганизмы, обитающие в условиях длительного воздействия ионизирующего излучения, подвергаются постоянному окислительному стрессу, обусловленному генерацией активных форм кислорода (АФК), которые вызывают повреждение макромолекул, включая ДНК, белки и липиды клеточных мембран [4]. Эти процессы напрямую затрагивают механизмы клеточной жизнестойкости, иммунологической устойчивости и функциональной активности микробных сообществ, что делает их объектом пристального внимания в контексте инфекционной биологии, экологической микробиологии и разработки новых биопрепаратов [1].

Среди наиболее радиационно-устойчивых представителей почвенной микрофлоры особое место занимают бактерии рода *Bacillus*, в частности *Bacillus subtilis* – эндоспоровые формы, обладающие высокой метаболической пластичностью, способностью к антагонизму по отношению к патогенным микроорганизмам и значительным биотехнологическим потенциалом. Их роль в поддержании микробного гомеостаза, подавлении условно-патогенной флоры и модуляции микробиоценозов приближает их по функции к пробиотическим и иммуностимулирующим агентам, что определяет актуальность их изучения.

Особую важность приобретают антиоксидантные системы микроорганизмов, выступающие в качестве ключевых компонентов клеточной защиты. Ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионредуктаза, а также низкомолекулярные антиоксиданты (глутатион, меланины), обеспечивают нейтрализацию АФК и предотвращают развитие внутриклеточного оксидативного дисбаланса — аналогичных процессов, играющих центральную роль в патогенезе инфекционных, воспалительных и стресс-индуцированных заболеваний у человека. Изучение этих механизмов у устойчивых к радиации штаммов позволяет не только оценить степень адаптации микробной клетки, но и выявить потенциально применимые в фармакологии молекулярные системы защиты.

Кроме того, функциональная активность *Bacillus subtilis* определяется наличием генов, кодирующих синтез важнейших ферментов: фитазы – обеспечивает доступность органического фосфора, способствуя минерализации и улучшая питательный статус среды; нитрогеназы – отвечает за биологическую фиксацию атмосферного азота, что имеет значение для восстановления плодородия и снижения зависимости от химических удобрений; щелочной фосфатазы – участвует в гидролизе фосфатных эфиров и является маркером метаболической активности микробных популяций [3].

Эти свойства открывают перспективы использования радиационно-устойчивых штаммов *B. subtilis* в качестве основы для создания биопрепаратов нового поколения, предназначенных для применения в условиях повышенного радиационного фона, в том числе в зонах техногенных катастроф, а также в медицинской, сельскохозяйственной и экологической микробиологии.

Актуальность настоящего исследо-

вания обусловлена необходимостью комплексной оценки адаптивных механизмов почвенных бактерий в условиях хронического радиационного стресса с точки зрения их иммунобиологической устойчивости, сохранения антиоксидантного потенциала и генетической детерминации функциональной активности. Полученные данные позволяют расширить понимание роли микробных антиоксидантных систем как естественного барьера против повреждающих факторов, что напрямую связано с задачами инфекционной иммунологии и разработкой препаратов, модулирующих микробную резистентность и экологическую безопасность.

Целью настоящего исследования явилось изучение общей антиоксидантной активности и распространенности ключевых функциональных генов (*phyC*, *nifH*, *phoA*) у штаммов *Bacillus subtilis*, выделенных из территорий с различным уровнем радиационного загрязнения.

Материалы и методы. Объекты исследования. Образцы почвы были отобраны на модельных территориях: Полесский государственный радиационно-экологический заповедник (ПГРЭЗ, зона хронического повышенного radiation exposure), Березинский биосферный заповедник (ББЗ, фоновый уровень), Оршанский и Островецкий районы.

Выделение и идентификация микроорганизмов. Выделение санитарно-показательных микроорганизмов (БГКП, *E. coli*) и бактерий рода *Bacillus* (*B. cereus, B. subtilis, B. mycoides, B. thuringiensis*) проводили стандартными микробиологическими методами на селективных питательных средах (среда Эндо, MYP-агар) с последующей биохимической идентификацией.

Оценка общей антиоксидантной активности (ОАА). ОАА определяли в культуральной жидкости 24-часовых культур методом улавливания стабильного свободного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (DPPH) [6]. Результаты выражали в процентах ингибирования DPPH.

Молекулярно-генетический анализ. ДНК выделяли из чистых культур *Bacillus subtilis*. Наличие генов, кодирующих фитазу, нитрогеназу и щелочную фосфатазу, определяли методом ПЦР в реальном времени (Real-time PCR) с использованием специфических праймеров (рис 1).

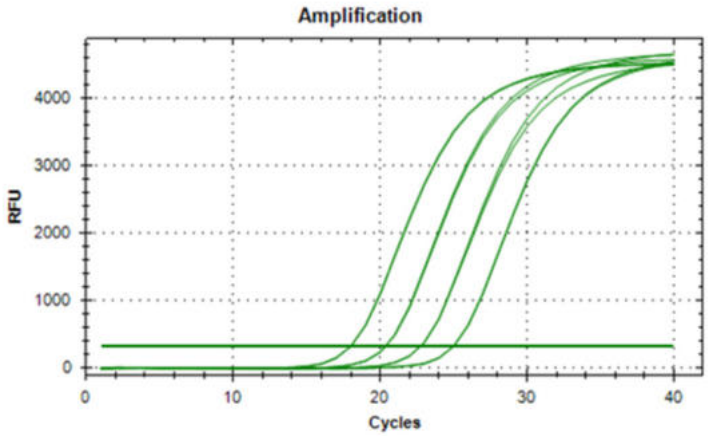


Рис. 1. **Результаты амплификации праймерной системы для детекции гена кодирующего фосфатазу бактерии *Bacillus subtilis* (ББЗ)**

Статистический анализ. Обработку данных проводили с использованием программы *STATISTICA 8.0*. Для сравнения независимых групп применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Общая антиоксидантная активность (ОАА) штаммов *Bacillus subtilis*, выделенных из почв модельных территорий с различным радиационным фоном, была оценена методом нейтрализации стабильного свободного радикала DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил). Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M ± σ).

Полученные данные показали отсутствие статистически значимых различий в уровне ОАА между исследуемыми группами ($p > 0,05$ по критерию Манна–Уитни). Наиболее высокое значение ОАА зафиксировано в образцах из Березинского биосферного заповедника (ББЗ) — 49,5 ± 2,8%, наименьшее — в зоне ПГРЭЗ — 46,3 ± 4,0%. Тем не менее, все значения находились в узком диапазоне от 46,3% до 49,5%, что свидетельствует о сохранении эффективной антиоксидантной защиты у *B. subtilis* даже при повышенном радиационном фоне.

Таблица 1

Общая антиоксидантная активность (ОАА) штаммов *Bacillus subtilis* из модельных территорий (по методу DPPH)

№	Место отбора пробы	Уровень загрязнения Cs-137, Бк/кг	ОАА, % (M ± σ)
1	Оршанский район	< 37	48,2 ± 3,1
2	Березинский биосферный заповедник (ББЗ)	< 37	49,5 ± 2,8
3	Островецкий район	37–185	47,0 ± 3,5
4	Территория ПГРЭЗ	1330,0 ± 353,0	46,3 ± 4,0

Примечание: M — среднее арифметическое; σ — стандартное отклонение; n = 5 повторностей на точку.

Далее, методом Real-time PCR была проведена оценка наличия ключевых функциональных генов у изолятов *Bacillus subtilis*:

– phyC — ген фитазы (гидролиз органического фосфора);

– nifH — ген нитрогеназы (биологическая фиксация атмосферного азота);

– phoA — ген щелочной фосфатазы (маркер метаболической активности).

Результаты выражены в процентах положительных проб среди всех выделенных штаммов в каждом регионе. Интерпретация проводилась по пороговому значению Ct (циклов амплификации): положительным считался результат при Ct = 20–30, отрицательным — при Ct > 41 или отсутствии кривой амплификации.

Выявлено достоверное снижение частоты встречаемости всех трёх генов на территории ПГРЭЗ по сравнению с контрольными и фоновыми зонами. Наибольшее разнообразие функциональных генов зарегистрировано в ББЗ (до 63% для *phoA*), что коррелирует с минимальным антропогенным воздействием.

Таблица 2

Частота встречаемости функциональных генов у штаммов *Bacillus subtilis* в зависимости от уровня радиационного загрязнения

Место отбора пробы	phyC (фитаза), %	nifH (нитрогеназа), %	phoA (щелочная фосфатаза), %	Общая доля штаммов с ≥1 геном, %
Оршанский район	35	40	54	43
ББЗ	42	48	63	51
Островецкий район	38	44	52	45
ПГРЭЗ	18	22	24	21

Примечание: Данные получены методом RT-PCR, n = 15 штаммов на регион.

Анализ совокупной доли штаммов, обладающих хотя бы одним из трёх исследуемых генов, показал чёткую тенденцию: чем выше уровень радиационного загрязнения, тем ниже функциональное разнообразие популяций *B. subtilis*. Так, если в ББЗ более половины штаммов (51%) несут один или несколько функциональных генов, то в ПГРЭЗ этот показатель снизился до 21%.

Полученные результаты демонстрируют важные особенности функционального поведения почвенных бактерий рода *Bacillus subtilis* в условиях длительного воздействия ионизирующего излучения — фактора, вызывающего системный окислительный стресс и нарушающего гомеостаз микробных сообществ. Особое значение приобретает оценка общей антиоксидантной активности (ОАА) методом DPPH, которая отражает способность микроорганизмов нейтрализовать свободные радикалы — ключевой механизм, аналогичный тем, что задействованы в клеточной защите макроорганизмов при инфекционных, воспалительных и радиационных повреждениях.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в ОАА между образцами, выделенными из территорий с разным радиационным фоном, можно предположить, что антиоксидантные системы у *B. subtilis* сохраняют свою функциональность даже при хроническом радиационном воздействии. Это согласуется с данными литературы о высокой устойчивости спорообразующих бактерий к экстремальным условиям, что обусловлено наличием эффективных механизмов защиты: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионзависимых путей и низкомолекулярных антиоксидантов, таких как маннит и трегалоза [21, 40]. Сохранение ОАА свидетельствует о том, что данные штаммы способны поддерживать редокс-гомеостаз, что является неотъемлемым компонентом микробной «иммунной» резистентности и имеет прямую параллель с защитой клеток хозяина от окислительного повреждения.

Однако наиболее существенные изменения выявлены на уровне генетической детерминации функциональной активности. Анализ нали-

чия генов фитазы (*phyC*), нитрогеназы (*nifH*) и щелочной фосфатазы (*phoA*) методом Real-time PCR показал достоверное снижение доли положительных штаммов в зоне повышенного радиационного загрязнения (ПГРЭЗ). Так, общая доля штаммов с хотя бы одним из исследуемых генов составила лишь 21%, в то время как в регионах с естественным фоновым уровнем (например, ББЗ) этот показатель достигал 51%.

Снижение частоты встречаемости данных генов указывает на подавление метаболической активности и утрату экологической пластичности у *B. subtilis* в условиях техногенного стресса. Это может иметь серьёзные последствия для функционирования почвенного биоценоза.

Таким образом, наблюдаемое диссоциирование между сохранением антиоксидантной активности и утратой функциональных генов позволяет сделать вывод о переходе популяций *B. subtilis* в состояние «выживания без функции» — когда энергия клетки направляется преимущественно на поддержание базовой жизнеспособности за счёт снижения экспрессии вторичных метаболических путей.

Это явление имеет важные импликации для инфекционной безопасности и микробиологического контроля среды. С одной стороны, сохранение устойчивости *B. subtilis* может способствовать подавлению условно-патогенной флоры (включая БГКП, чья ауксотрофность по лейцину и тирозину была установлена в данном исследовании), что соответствует их роли как антагонистов. С другой стороны, снижение функционального разнообразия может привести к ослаблению микробного сообщества в целом, создавая благоприятные условия для колонизации патогенами или устойчивыми к антибиотикам штаммами.

Полученные данные открывают перспективы для отбора штаммов *B. subtilis* с одновременно высокой антиоксидантной активностью и сохранными функциональными генами, которые могут быть использованы в качестве основы для создания новых биопрепаратов:

– пробиотиков, устойчивых к окислительному стрессу;

– биоудобрений, способных функционировать в загрязнённых территориях;

– биопротекторов, применяемых в условиях радиационного риска (например, в медицинской радиологии, космонавтике или реабилитации после техногенных аварий).

Такие препараты могли бы не только восстанавливать плодородие и биологическую активность почвы, но и модулировать микробиоценозы, повышая устойчивость экосистем и снижая риск распространения санитарно-показательных микроорганизмов.

Наши результаты согласуются с исследованиями Романовской В.А. и соавт. [2], которые также отмечали снижение метаболической активности почвенных бактерий в зоне ЧАЭС. Однако в отличие от них, мы впервые продемонстрировали сохранение антиоксидантного потенциала при параллельной утрате функциональных генов, что указывает на сложную иерархию адаптивных ответов у *B. subtilis* и требует дальнейшего изучения на транскриптомном и протеомном уровнях.

Заключение. Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют комплекс адаптационных реакций условно-патогенных микроорганизмов на хронический радиационный стресс, имеющих непосредственное значение для проблем инфектологии, иммунологии и фармакологии.

Выявленное достоверное повышение общей антиоксидантной активности (ОАА) у микроорганизмов из зоны ПГРЭЗ, особенно у БГКП (*E. coli*) и *Bacillus mycoides*, является ключевым механизмом защиты от окислительного стресса. Важно подчеркнуть, что данный механизм не является специфическим исключительно для радиационного воздействия. Он универсален и консервативен среди разнообразных бактерий, включая патогенные штаммы, для преодоления оксидативного взрыва, индуцированного клетками иммунной системы макроорганизма (нейтрофилами, макрофагами) [1]. Таким образом, штаммы, длительное время существовавшие в условиях радиационного стресса и выработавшие мощную антиоксидантную систему, потенциально могут обладать повышенной устойчивостью к фагоцитозу и повышенной выживаемостью в организме хозяина. Это прямо указывает на возможность изменения их вирулентного потенциала, что является центральным вопросом в изучении патогенеза инфекций. С фармакологической точки зрения, такие штаммы-продуценты представляют собой ценную природную модель для скрининга и выделения новых высокоактивных антиоксидантных соединений, которые могут быть рассмотрены в качестве основы для разработки адъювантных терапий, направленных на модуляцию оксидативного стресса при воспалительных заболеваниях.

Не менее значимыми являются результаты молекулярно-генетического анализа, показавшие снижение частоты встречаемости комплекса генов ферментов (фитазы, нитрогеназы, щелочной фосфатазы) у *Bacillus subtilis* из ПГРЭЗ. Данное явление может быть следствием кумулятивного мутагенеза и свидетельствовать о редукции метаболического потенциала, направленной на экономию ресурсов в экстремальных условиях. Однако в контексте инфекционного процесса потеря метаболических функций часто ассоциируется с переходом к паразитическому образу жизни, когда бактерии утрачивают способность синтезировать необходимые метаболиты и становятся зависимыми от питательной среды хозяина [5]. Это перекликается с феноменом ауксотрофии, широко распространенным среди облигатных патогенов. Следовательно, наблюдаемые генетические изменения можно интерпретировать не только как признак угнетения микроорганизмов, но и как потенциальный этап их эволюции в сторону усиления паразитических свойств, что требует дальнейших исследований их влияния на иммунный ответ и патогенность.

Комплекс выявленных изменений – усиление антиоксидантной защиты и редукция метаболического генома – рисует картину глубокой специализации микрофлоры в условиях хронического стресса. Эта специализация имеет двойственное значение. С одной стороны, она позволяет микробиоте выживать в экстремальных

условиях, с другой – может формировать пул микроорганизмов с измененными свойствами, что имеет важное эпидемиологическое и экологическое значение для оценки рисков в загрязненных регионах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belykh E, Maystrenko T, Velegzhaninov I, Tavleeva M, Rasova E, Rybak A. Taxonomic Diversity and Functional Traits of Soil Bacterial Communities under Radioactive Contamination: A Review. *Microorganisms*. 2024; 12(4):733. https://doi.org/10.3390/microorganisms12040733.
2. Romanovskaia V.A., Rokitko P.V., Malashenko I.R., Krishtab T.P., Chernaia N.A. [Sensitivity of soil bacteria isolated from the alienated zone around the Chernobyl Nuclear Power Plant to various stress factors]. *Mikrobiologiia.* 1999; 68(4):534-539.
3. Сульдина Е.В., Феоктистова Н.А., Богданов И.И., Молофеева Н.И. Выявление генов ферментов у бактерий вида *Bacillus subtilis* методом real-time PCR // *Вестник Ульяновской ГСХА*. 2021. №4 (56). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vyyavlenie-genov-fermentov-u-bakteriy-vida-bacillus-subtilis-metodom-real-time-pcr (дата обращения: 14.09.2025).
4. Концевая И.И., Никитин А.Н., Танкевич Е.А., Сидорейко Ю.С. Микробиологический статус торфяной почвы в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС. *Бюллетень науки и практики*. 2020); 6(4):74-80.
5. Курбединов Р.А., Лысак М.С., Сатаева Т.П. Механизмы внутриклеточного паразитирования патогенных бактерий. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022; 12(1):78-92.

РЕЗЮМЕ
ТУПРОҚ БАКТЕРИЯЛАРИНИНГ СУРУНКАЛИ РАДИАЦИОН ТАЪСИР ШАРОИТИДАГИ АНТИОКСИДАНТ ФАОЛЛИГИ ВА ГЕНЕТИК ПОТЕНЦИАЛИДАГИ МОСЛАШУВ ЎЗГАРИШЛАРИ

Грицкевич Е.Р.[1], Сыса А.Г.[1], Бученков И.Э.[2], Мальцева С.В.[1], Ахмед Х.Д.А.[1], Иконникова Н.В.[1], Живицкая Е.П.[1]

[1]А.Д. Сахаров номидаги Халқаро давлат экология институти, Беларусь Давлат университети, Минск, Беларусь
[2]Полеси дәүләт университеты, Минск, Беларусь
gritskevitchev@mail.ru

Калит сўзлар: *Bacillus subtilis*, умумий антиоксидант фаоллиги, DPPH, ионлаштирувчи нурланиш, функционал генлар, фитаза, нитрогеназа, ишқорий фосфатаза, ауксотрофия, БГКП, почка микроблари, радиация стресси.

Хроник радиация стресс шароитида почка микроблари оксидатив порчага учрайди, бу эса антиоксидант тизимлари ва молекуля-генетик адаптация механизмларини фаоллаштиришни талаб этади. Ушбу ишда Полесскавий давлат радиация-экологик резервати (ПГРЭЗ), Березинский биосфера резервати (ББЗ), Оршанский ва Островецкий туманларида туловчи ҳудудлардан ажратиб олинган *Bacillus subtilis* ўсимликларида DPPH усули билан умумий антиоксидант фаоллиги (ОАФ) ва асосий функционал генлар (*phyC, nifH, phoA*) мавжудлиги

баҳоланди. Гуруҳлар орасида ОАФда ахамиятли фарқ йўқлиги (p > 0,05), 46,3–49,5% даражасида сақланиши, узун муддатли ионлаштирувчи нурланиш таъсирида хужайра ҳимоя механизмларининг барқарорлигини кўрсатади. Бирок B. subtilis ларда функционал генларнинг учирайиш частотаси пастлашган: ПГРЭЗ ҳудудида учта геннинг камидан бирига эга бўлган ўсимлик улуши 21% ни ташкил этган бўлса, ББЗда бу кўрсаткич 51% ни ташкил этади. Қўшимча равишда, лейцин ва тирозинга боглик бўлган *E. coli* шаклида ауксотроф вариантлар аниқланди, бу шартлияма патоген флоранинг метаболик модификациясига ишора этиб беради. Олинган маълумотлар антиоксидант ҳимояни сақлаш билан метаболик фаолликни йўқотиш ўртасида диссоциация мавжудлигини кўрсатади, бу микроб популациясининг «функциясиз тирик колиш» ҳолатига ўтишини англатиши мумкин. Бу ўзгаришлар муҳитнинг микробиологик хавфсизлигини баҳолаш, патогенлик эволюциясини тушуниш ва *Bacillus subtilis* асосида стрессга чидамли биопрепаратлар ишлаб чиқиш жихатидан муҳим аҳамиятга эга.

SUMMARY

ADAPTIVE CHANGES IN ANTIOXIDANT ACTIVITY AND GENETIC POTENTIAL OF SOIL BACTERIA UNDER CHRONIC RADIATION EXPOSURE

Gritskevitch E.R.[1], Sysa A.G.[1], Butchenkov I.E.[2], Maltseva S.V.[1], Ahmed Kh.D.A.[1], Ikonnikova N.V.[1], Zhyvitskaya E.P.[1]

[1]*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus*
[2]*Polessky State University, Minsk, Belarus*

Key words: *Bacillus subtilis*, total antioxidant activity, DPPH, ionizing radiation, functional genes, phytase, nitrogenase, alkaline phosphatase, auxotrophy, coliforms, *E. coli*, soil microorganisms, radiation stress.

Under chronic radiation stress, soil microorganisms are subjected to oxidative damage, which requires the activation of antioxidant systems and adaptive molecular-genetic mechanisms. In this study, the total antioxidant activity (TAA) was assessed by the DPPH method, and the presence of key functional genes (*phyC*, *nifH*, *phoA*) in *Bacillus subtilis* strains isolated from areas with varying levels of radioactive contamination — the Polesie State Radiation-Ecological Reserve (PSRER), Berezinsky Biosphere Reserve (BBZ), Orshansky and Ostrovetsky districts — was investigated. No statistically significant differences in TAA were found between groups (p > 0.05), with values maintained at 46.3–49.5%, indicating stability of cellular defense mechanisms under prolonged exposure to ionizing radiation. However, a significant decrease in the frequency of functional genes in *B. subtilis* was observed: on the PSRER territory, the proportion of strains possessing at least one of the three genes was 21%, compared to 51% in the BBZ. Additionally, auxotrophic variants of coliform bacteria (*E. coli*), characterized by dependence on leucine and tyrosine, were identified, indicating metabolic modification of conditionally pathogenic flora. The obtained data demonstrate dissociation between preserved antioxidant defense and loss of metabolic activity, potentially indicating a transition of microbial populations into a state of "survival without function." These changes are of significant importance for assessing environmental microbiological safety, understanding the evolution of pathogenicity, and developing stress-resistant biopreparations based on *Bacillus subtilis*.

УДК: 618.177-089.888.11:618.14-008.64-07

ЭНДОМЕТРИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРНИ ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИДА ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАНГАН ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВ

Жалолова Гавхар Сирожиддиновна, Шукуров Фархад Ишкулович, Исмаилова Шохиста Исхаковна

Тошкент давлат тиббиёт университети
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *бепуштлик, эндометрий дисфункцияси, рецептивлик, прогестерон, иммуногистокимёвий маркерлар.*

Кириш. Бепуштликнинг 30–40% ҳолатлари эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бўлиб, рецептивликнинг пасайиши имплантация самарадорлигини камайтиради. Анъанавий гормонал терапия эндометрий морфофункционал ҳолатини тўлиқ тиклай олмайди, шу боис патогенетик асосланган инновацион ёндашувлар долзарб ҳисобланади.

Мақсад. Эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда патогенетик асосланган комбинирланган терапия самарадорлигини клиник ва морфофункционал мезонлар асосида баҳолаш.

Материал ва усуллар. Проспектив тадқиқотга 120 нафар аёл киритилди: I-группа – 40 нафар эрта репродуктив ёшдаги беморлар, II-группа – 50 нафар кеч репродуктив ёшдаги беморлар, назорат гуруҳи – 30 нафар соғлом аёл. Диагностика эхография, допплерография, гормонал таҳлил ва ИГХ маркерлари (BCL6, CXCL13, ZBTB16) асосида амалга оширилди. Даволаш: микронизирланган прогестерон, азоксимер бромид, гиалуронидаза комбинацияси.

Натижалар. Даволашдан кейин эндометрий қалинлиги 6,0–6,3 мм дан 8,1–8,4 мм гача ошди ($p<0,001$), RI 0,72–0,74 дан 0,62–0,64 гача пасайди ($p<0,01$), прогестерон ва эстрадиол даражалари нормаллашди ($p<0,001$). BCL6, CXCL13, ZBTB16 экспрессияси ишончли даражада пасайди ($p<0,01$). Рецептивлик тикланиши I-группада 80,0%, II-группада 72,0% ҳолатда, клиник ҳомиладорлик эса мос равишда 72,5% ва 68,0% да қайд этилди.

Хулоса. Патогенетик асосланган комбинирланган терапия эндометрий рецептивлигини тиклаш ва клиник ҳомиладорлик кўрсаткичларини оширишда самарали бўлиб, амалиётга жорий этилиши мақсадга мувофиқ.

Кириш. Бепуштлик репродуктив ёшдаги аёллар саломатлигида энг долзарб клиник ва ижтимоий муаммолардан бири ҳисобланади [1-3]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, репродуктив ёшдаги жуфтликларнинг тахминан 15–20% и бепуштликдан азият чекади, шундан 30–40% ҳолатлар эндометрий дисфункцияси билан боғ-

лиқ деб баҳоланади [4-6]. Эндометрий тўқимасининг рецептивлик қобилияти пасайиши имплантация жараёнининг бузилишига олиб келади ва клиник ҳомиладорлик кўрсаткичларини сезиларли даражада пасайтиради [7-10].

Эндометрий дисфункцияси кўп омилли патогенезга эга бўлиб, унинг асосида яллиғланиш, иммун дисрегуляция, гипоплазия, стромал фиброз, шунингдек прогестерон резистентлиги ётади [11-14]. Охирги йилларда эндометрий рецептивлигини баҳолаш учун иммуногистокимёвий ва молекуляр маркерлардан фойдаланиш таклиф қилинмоқда [15,16]. Тадқиқотчиларнинг фикрича маркерларнинг юқори экспрессияси субклиник яллиғланиш ва эндометриал дисфункция билан уйғун ҳолда кечиб, имплантация имкониятини чеклайди [17]. Анъанавий терапия усуллари асосан гормонал қўллаб-қувватлашга қаратилган бўлиб, улар эндометрий рецептивлигини тўлиқ тиклашга ҳамиша эриша олмайди [18]. Шу боис, сўнгги йилларда эндометрий дисфункциясини коррекциялашда патогенетик асосланган инновацион ёндашувларга қизиқиш ортаяпти. Улар қаторида иммуномодуляторлар, фермент препаратлари, шунингдек микронизирланган прогестерондан индивидуал схемаларда фойдаланиш мақсадга мувофиқ деб топилмоқда [19,20].

Эндометрий дисфункциясини даволашда ушбу комбинирланган терапия схемаларининг самарадорлиги қатор мезонлар – эхографик кўрсаткичлар, допплерометрик индекслар, гормонал профил ва иммуногистокимёвий маркерлар динамикаси – орқали комплекс баҳоланиши зарур [21]. Шу орқали рецептивликнинг тикланиши ва клиник ҳомиладорлик кўрсаткичларининг ошишига эришиш мумкин [22]. Шундай қилиб, эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда патогенетик асосланган инновацион ёндашувларнинг клиник самарадорлигини ўрганиш ва уларни амалиётга жорий этиш репродуктив тиббиётда долзарб илмий ва амалий вазифалардан бири ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда патогенетик асосланган инновацион терапиянинг клиник самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Проспектив клиник тадқиқотда жами 120 нафар аёл иштирок этди. Улар репродуктив ёш хусусиятлари ва эндометрийнинг морфо-функционал ҳолатига қараб гуруҳларга ажратилди: I-группа – эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ эрта репродуктив ёшдаги (20–30 ёш) 40 нафар бепушт аёл; II-группа – эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ кеч репродуктив ёшдаги (31–40 ёш) 50 нафар бепушт аёл; таққослаш гуруҳи – репродуктив функцияси сақланган ва эндометрий дисфункцияси белгилари аниқланмаган 30 нафар соғлом аёл.

Киритиш мезонлари: 20–40 ёшдаги аёллар; ≥12 ой давомида клиник ва инструментал жиҳатдан тасдиқланган бепуштлик; эхографик ёки морфологик усулларда эндометрий дисфункцияси белгилари (гипоплазия, стромал фиброз, гетероген структура); иммуногистокимёвий таҳлилда BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 маркерлари-

нинг юқори экспрессияси; тадқиқотда иштирок этишга ёзма розилик. Тадқиқотга киритмаслик мезонлари: 20 ёшдан кичик ёки 40 ёшдан катта аёллар; субмукоз миома, эндометриоз, гидросальпинкс ва эндометрий полиплари; оғир соматик (юрак-қон томир, эндокрин, аутоиммун, буйрак) касалликлар; андроген профили билан боғлиқ эндокрин стериллик (ТПС, гиперпролактинемия, гипотиреоз); жорий инфекцион-яллиғланиш жараёнлари; сўнгги 3 ой ичида гормонал, иммуномодулятор ёки фермент препаратлари қабул қилган ҳолатлар; ҳомиладорлик ёки лактация.

Эндометрийнинг морфо-функционал ҳолати трансвагинал ультрасонография ва допплерография ёрдамида баҳоланди. Асосий эхографик мезон сифатида овулятор фаза пайтидаги эндометрий қалинлиги (мм) аниқланди, допплерометрик таҳлилда эса эндометрий спирал артерияларидаги қаршилик индекси (RI) баҳоланди. Лютеин фазасида қон зардобида лютеинизатор гормон (ЛГ), прогестерон ва эстрадиол даражалари электрокемилюминесцент иммунтаҳлил усули (ECLIA, Immulite 2000 XPI, Siemens, Германия) орқали ўлчанди. Қўшимча равишда эндометрий биопсияси олинди ва иммуногистокимёвий таҳлилда BCL6, CXCL13 ҳамда ZBTB16 маркерларининг экспрессияси баҳоланди (×400 катталаштиришда).

Даволаш схемалари гуруҳларга хос патогенетик механизмларга асосланди. I-группа аёлларига микронизирланган прогестерон 200 мг дозада кунига икки марта (per os ёки вагинал) хайз циклининг 16–25 кунлари давомида 3 ой қўлланилди; шунингдек, азоксимер бромид суппозиторийлари 6 мг дозада кунига бир марта (ректал ёки вагинал) 10 кун давомида буюрилди. II-группа аёлларига шу схема асосида микронизирланган прогестерон билан бирга гиалуронидаза азоксимер суппозиторийлари 3000 ХБ дозада, ҳар икки кунда бир марта, жами 10 марта ректал йўл билан қўлланилди. Таққослаш гуруҳига ҳеч қандай даволаш тадбирлари қўлланилмади.

Даволаш самарадорлиги тўрт босқичда баҳоланди: даволашгача, даволашдан кейинги 1, 2 ва 3 ойларда. Баҳолаш мезонларига эндометрий қалинлиги динамикаси, спирал артериялар RI кўрсаткичи, қон зардобида ЛГ, прогестерон ва эстрадиол даражалари, шунингдек BCL6, CXCL13, ZBTB16 маркерларининг экспрессия даражалари киритилди. Клиник ҳомиладорлик хорион қопчаси ва йўлдош эхографик белгилари ҳамда β-хорионик гонадотропин даражалари орқали тасдиқланди.

Натижалар SPSS Statistics 26.0 (IBM, USA) дастурида таҳлил қилинди. Натижалар ўртача қиймат ва стандарт хатолик (M±m) кўринишида берилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ Student t-тести ва χ^2 тести ёрдамида баҳоланди. Корреляцион таҳлил учун Пирсон коэффициенти қўлланилди. Статистик аҳамият даражаси $p<0,05$ сифатида қабул қилинди.

Тадқиқот натижлари ва уларнинг мухокамаси. Тадқиқотга жалб этилган гурухлар аёлларига патогенетик даволаш мақсадида қуйидаги схемлардан фойдаланилди. I-группа аёлларига эндометрийнинг секретор трансформациясини таъминлаш ва лютеин фазасини қўллаб-қувватлаш мақсадида микронизирланган прогестерон 200 мг дозада кунига икки мар-

та (per os ёки вагинал, циклнинг 16–25 кунлари) 3 ой давомида, қўшимча равишда иммун дисбаланс ва субклиник яллиғланишни бартараф этиш учун азоксимера бромид 6 мг суппозиторийлари кунига бир марта (ректал ёки вагинал) 10 кун қўлланилди. II-группа аёлларига микронизирланган прогестерон шу схема асосида буюрилди, қўшимча равишда эндометрий гипоплазияси ва стромал фиброзни камайтириш мақсадида гиалуронидаза азоксимер 3000 ХБ суппозиторийлари ҳар икки кунда бир марта, жами 10 марта ректал йўл билан қўлланилди.

Даволаш схемалари эндометрий дисфункциясидаги асосий патогенетик механизмларга мос равишда танланди: яллиғланиш ва иммун дисрегуляцияни бартараф этиш, гипоплазия ва фиброзни камайтириш орқали рецептивликни тиклаш ва имплантация самарадорлигини ошириш. Таққослаш гуруҳидаги 30 нафар соғлом аёлда ҳеч қандай даволаш ўтказилмади ва уларнинг маълумотлари эталон сифатида хизмат қилди.

Тадқиқот доирасида эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт I ва II-гуруҳга киритилган аёлларида даволаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида эходопплерометрик, гормонал ва ИГХ маркерлар экспрессия кўрсаткичларига асосланиб тўрт босқичда: даволашгача, даволашдан кейинги 1, 2 ва 3 ойлар давомида баҳоланди. Асосий эхографик мезон сифатида овулятор фаза пайтидаги эндометрий қалинлиги (мм) қабул қилинди. Эхографик тадқиқот натижаларига кўра, I-группа аёлларида даволашгача эндометрий қалинлиги 6,3±0,21 мм ни ташкил қилган бўлса, даволашдан кейин 1-ойда 7,2±0,24 мм ($p<0,05$), 2-ойда 7,9±0,26 мм ($p<0,001$), 3-ойда эса 8,4±0,28 мм ($p<0,001$) даражасига етди. II-группа аёлларида ушбу кўрсаткичлар мос равишда даволашгача 6,0±0,20 мм, 1-ойда 7,0±0,23 мм ($p<0,01$), 2-ойда 7,6±0,25 мм ($p<0,001$), 3-ойда эса 8,1±0,27 мм ($p<0,001$) даражаларда аниқланди. Таққослаш гуруҳидаги эндометрий қалинлиги барқарор ҳолда 9,2±0,31 мм ни ташкил этди (1-жадвал).

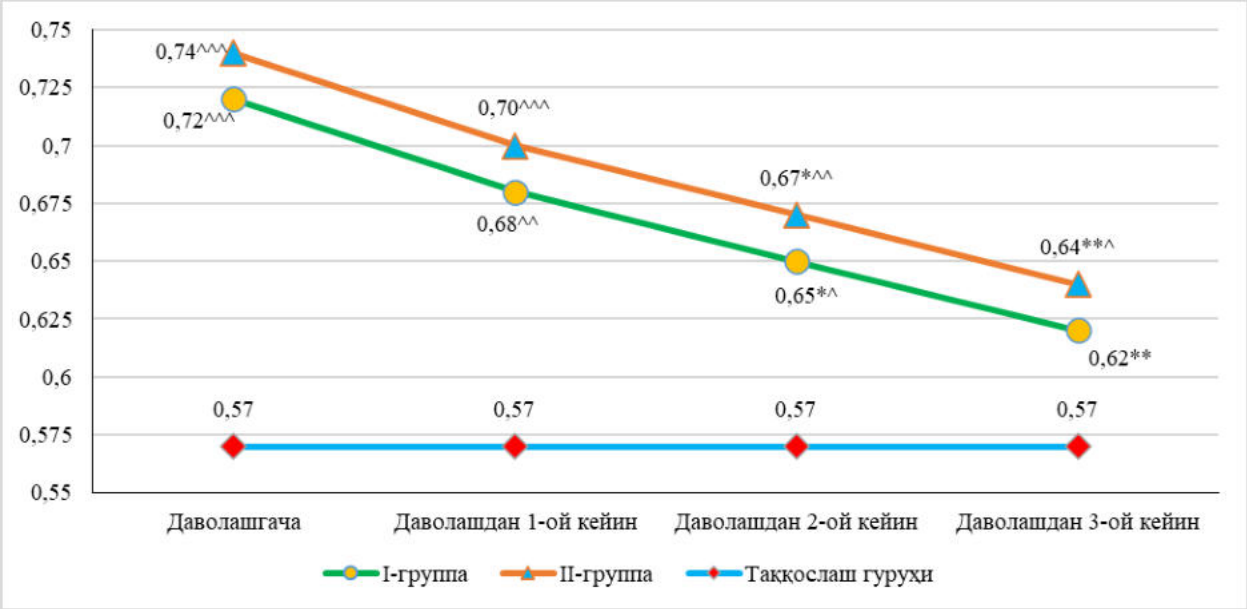
1-жадвал

Тадқиқотда иштирок этган аёлларда эндометрий қалинлигининг (мм) даволашгача ва даволашдан 1, 2 ва 3 ой кейинги динамикаси M±m

Гуруҳлар	I-группа, n=40	II-группа, n=50	Таққослаш гуруҳи, n=30	$P_{I\ гр-тг}$	$P_{II\ гр-тг}$
Даволашгача	6,3±0,21	6,0±0,20	9,2±0,30	<0,001	<0,001
1-ойдан кейин	7,2±0,24*	7,0±0,23**	9,2±0,31	<0,001	<0,001
2-ойдан кейин	7,9±0,26***	7,6±0,25***	9,2±0,31	<0,01	<0,01
3-ойдан кейин	8,4±0,28***	8,1±0,27***	9,2±0,31	>0,05	<0,05

Изоҳ: *- даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан фарқланиш ишончли (*-P<0,05, **-<P,0,01; ***-P<0,001)

Допплерометрик таҳлилларда эндометрий спирал артериялардаги қаршилик индекси RI асосий мезон сифатида баҳоланди. I-группа аёлларида RI даволашгача 0,72±0,023 бўлиб, даволашдан кейин 1-ойда 0,68±0,022 (p>0,001), 2-ойда 0,65±0,021 (p<0,05), 3-ойда эса 0,62±0,020 (p<0,01) даражасигача пасайиши кузатилди. II-группа аёлларида ушбу кўрсаткичлар мос равишда даволашгача 0,74±0,025, 1-ойда 0,70±0,023 (p>0,05), 2-ойда 0,67±0,022 (p<0,05), 3-ойда эса 0,64±0,021 (p<0,01) даражаларда қайд этилди. Таққослаш гуруҳидаги RI кўрсаткичи барқарор равишда 0,57±0,01 ни ташкил этди (1-расм).



Изоҳ: *- даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан фарқланиш ишончли (*-p<0,05; **-p<0,01); ^- Таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^-p<0,05; ^^-p<0,01; ^^^-p<0,001)

1-расм.***Тадқиқотда иштирок этган аёлларда даволашгача ва даволашдан 1, 2 ва 3 ойдан кейинги допплерометрик кўрсаткичлари***

Олинган натижаларга кўра, даволашдан кейин эндометрий қалинлигида сезиларли ўсиш (I-группа: 6,3±0,21 мм → 8,4±0,28 мм; II-группа: 6,0±0,20 мм → 8,1±0,27 мм; p<0,001) ва спирал артериялар RI кўрсаткичида пасайиш (I-группа: 0,72±0,023 → 0,62±0,020; II-группа: 0,74±0,025 → 0,64±0,021; p<0,01) қайд этилди. Прогестерон, азоксимер бромид ва гиалуронидаза асосида тузилган индивидуал терапия эндометрийнинг морфофункционал ҳолатига ижобий таъсир кўрсатди. Эндометрий қалинлиги ўсиши ва RI камайиши рецептивлик тикланиши, перфузия яхшиланиши ва имплантация учун қулай микро муҳит яратилганини кўрсатди.

Лютеин фазаси давомида аниқланган гормонал кўрсаткичлар бўйича таҳлиллар I ва II гуруҳ аёлларида даволашдан олдин ва сўнгги 1, 2 ва 3 ойлик мониторинг даврларида амалга оширилди. Таққослаш гуруҳидаги кўрсаткичлар табиий физиологик меъёр сифатида баҳоланди. ЛГ даражаси I гуруҳда даволашдан аввал 4,2±0,14 мМЕ/мл бўлиб, 1-ойда 4,6±0,15 мМЕ/мл (p>0,05), 2-ойда - 4,9±0,17 мМЕ/мл (p<0,01), 3-ойда - 5,1±0,18

мМЕ/мл (р<0,01) даражасида кузатилди. II гуруҳда эса бошланғич кўрсаткич 3,8±0,12 мМЕ/мл бўлиб, 1-ойда - 4,3±0,14 мМЕ/мл (р<0,05), 2-ойда - 4,6±0,16 мМЕ/мл (р<0,001), 3-ойда - 4,7±0,17 мМЕ/мл (р<0,001) даражасигача кўтарилди. Назорат гуруҳида LH 5,3±0,18 мМЕ/мл даражасида аниқланди.

Лютеин фазасидаги прогестерон даражаси I гуруҳда даволашгача 5,2±0,18 нг/млни ташкил этди. Даволашдан кейинги 1-ойда ушбу кўрсаткич 9,4±0,31 нг/мл гача ошди (р<0,001), 2-ойда - 10,8±0,36 нг/мл (р<0,001), ва 3-ойда эса - 12,1±0,40 нг/мл (р<0,001) даражасига етди. II гуруҳдаги прогестерон кўрсаткичи даволашдан аввал 4,8±0,16 нг/мл бўлиб, 1-ойда 8,7±0,29 нг/мл (р<0,001), 2-ойда - 10,1±0,33 нг/мл (р<0,001), 3-ойда эса - 11,3±0,36 нг/мл (р<0,001) даражасигача кўтарилди. Назорат гуруҳида эса прогестерон даражаси 12,8±0,44 нг/мл бўлиб, I ва II гуруҳлардаги 3-ойлик кўрсаткичларга яқинлашгани кузатилди.

Эстрадиол концентрацияси I гуруҳда даволашгача 168±5,4 пг/млни ташкил этган бўлса, даволашдан сўнг 1-ойда 190±6,1 пг/мл (р<0,05), 2-ойда - 210±6,7 пг/мл (р<0,001) ва 3-ойда - 220±7,2 пг/мл (р<0,001) даражасигача кўтарилди. II гуруҳдаги аёлларда ушбу кўрсаткичлар мос равишда: даволашгача - 160±5,1 пг/мл; 1-ой - 185±5,8 пг/мл (р<0,01); 2-ой - 205±6,3 пг/мл (р<0,001); 3-ой - 215±6,6 пг/мл (р<0,001) даражасида бўлди. Назорат гуруҳидаги кўрсаткич 230±8,0 пг/млни ташкил этди (2-жадвал).

2-жадвал

Тадқиқотда иштирок этган аёллар лютеин фазасидаги гормонал кўрсаткичларнинг даволашгача ва даволашдан кейинги динамикаси (M±m)

Гормон	Гуруҳ	Даволашгача	Даволашдан 1-ой кейин	Даволашдан 2-ой кейин	Даволашдан 3-ой кейин	Таққослаш гуруҳи, n=30
ЛГ (мМЕ/мл)	I, n=40	4,2±0,14^^^	4,6±0,15^	4,9±0,17**	5,1±0,18**	5,3±0,18
	II, n=50	3,8±0,12^^^	4,3±0,14*^^^	4,6±0,16***^^	4,7±0,17***^	
Прогестерон (нг/мл)	I, n=40	5,2±0,18^^^	9,4±0,31***^^^	10,8±0,36***^^	12,1±0,40***	12,8±0,44
	II, n=50	4,8±0,16^^^	8,7±0,29***^^^	10,1±0,33***^^^	11,3±0,36***^	
Эстрадиол (пг/мл)	I, n=40	168±5,4^^^	190±6,1*^^^	210±6,7***^	220±7,2***	230±8,0
	II, n=50	160±5,1^^^	185±5,8**^^^	205±6,3***^	215±6,6***	

Изоҳ: *- даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (*-Р<0,05, **-<Р,0,01; ***-Р<0,001). ^- таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^-Р<0,05, ^^-<Р,0,01; ^^^-Р<0,001)

Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, ҳар икки гуруҳда ҳам гормонал кўрсаткичлар даволашдан кейинги 3 ой давомида изчил равишда яхшиланди. Прогестерон ва эстрадиол даражасининг даврий ошиши лютеин фазасининг тўлиқлашуви ва овуляция жараёни тикланганлигидан далолат беради. ЛГ даражасидаги ўсиш эса гипоталамо-гипофиз-овариал ўқи функциясининг тикланаётганлигини кўрсатади. I гуруҳдаги кўрсаткичлар II гуруҳга нисбатан юқори суръатда нормаллашди, бу эса қўлланилган терапиянинг самарадорлиги юқори эканини тасдиқлайди.

Эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда иммуногистокимёвий тадқиқотлар орқали BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 молекуляр маркерларининг экспрессия даражалари даволашдан аввал ва 3 ой ўтгач қайта баҳоланди. Даволашдан аввал I ва II гуруҳ аёлларида ушбу маркерлар юқори даражада ифодаланган бўлиб, эндометрий рецептивлиги пасайган ва морфофункционал ўзгаришлар билан бирга кечган. Хусусан, I гуруҳда BCL6 экспрессияси аёлларнинг 47,5%ида 3 баллик шкала бўйича юқори даражада аниқланган, CXCL13 - 45,0%, ZBTB16 эса 42,5% ҳолларда юқори экспрессия билан намоён бўлган. II гуруҳда ушбу маркерлар экспрессияси мос равишда 54,0%, 52,0% ва 50,0% ҳолларда юқори бўлган. Ушбу ҳолларда эндометрий тўқимасида лимфоид ва плазматик инфильтратлар, стромал фиброз, безлар эпителийсида полиморфизм ва дистрофик ўзгаришлар қайд этилган.

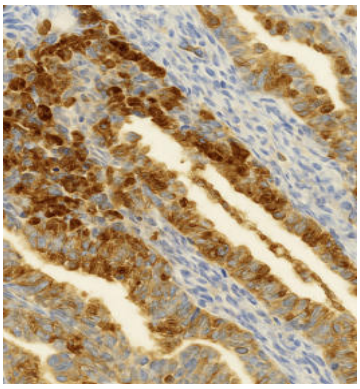
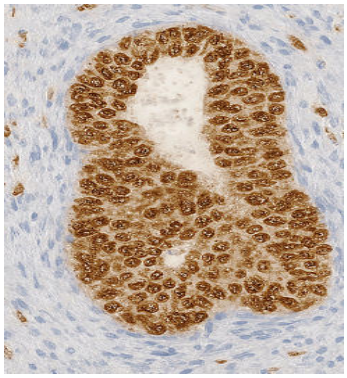
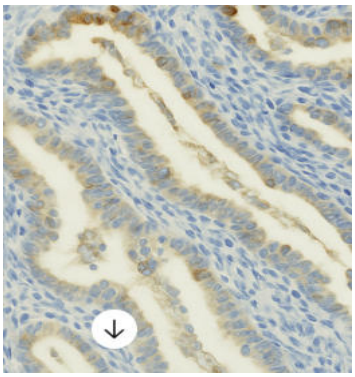
Даволашдан 3 ой ўтгач олиб борилган ИГХ таҳлиллар натижаларига кўра, ҳар учала маркер бўйича экспрессия даражаларида ишончли пасайиш кузатилди. Хусусан, BCL6 юқори экспрессияси I гуруҳда 22,5% ва II гуруҳда 28,0% ҳолатда сақланди ($p<0,01$), CXCL13 юқори экспрессияси мос равишда 20,0% ва 26,0% ҳолатда қайд этилди ($p<0,01$), ZBTB16 эса 19,0% ва 24,0% ҳолларда юқори даражада сақланди ($p<0,01$). Эндометрий тўқимасида лимфоид инфильтрация, эпителиал вакуолизация ва апоптотик ҳужайралар сони камайди, морфология барқарорлашди, рецептивлик ҳолати яхшиланиш белгиларини намоён қилди (2,3,4-расмлар).

Назорат гуруҳида, яъни соғлом аёлларда, маркерлар асосан паст даражада сақланди: BCL6 фақат 16,7%, CXCL13 – 13,3%, ZBTB16 – 20,0% ҳолларда ўртача даражада экспрессия қилинган. Иммуногистокимёвий таҳлилда назорат гуруҳида яллиғланиш инфильтрацияси, эпителиал дисфункция ёки иммун реактив ўзгаришлар кузатилмади.

Даволашдан кейинги 3 ойдан сўнг олинган натижалар BCL6, CXCL13 ва ZBTB16 экспрессиясида сезиларли пасайишни кўрсатди (I-группа: BCL6 47,5% → 22,5%, CXCL13 45,0% → 20,0%, ZBTB16 42,5% → 19,0%; II-группа: BCL6 54,0% → 28,0%, CXCL13 52,0% → 26,0%, ZBTB16 50,0% → 24,0%; $p<0,01$). Бу ўзгаришлар эндометрий тўқимасида яллиғланиш инфильтрацияси ва дистрофик элементларнинг камайиши, эпителиал структура барқарорлашиши ва рецептивлик мезонларининг яхшиланиши билан уйғун ҳолда кечди.

Шу боисдан, 3 ойлик комплекс терапиядан кейин эндометрий тўқимасида маркерлар экспрессиясида ишончли пасайиш қайд этилди ($p<0,01$), бу эса эндометрий рецептивлигининг тикланиши ва клиник самарадорликнинг ошишига далил бўлди. Шу боис, BCL6, CXCL13 ва ZBTB16

маркерлари даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш, хавф гуруҳини аниқлаш ва индивидуал репродуктив тактикани белгилашда истиқболли биомаркерлар сифатида тавсия этилади.

		
2-расм. **Даволашдан кейин эндометрийда BCL6 экспрессияси пасайиб, эпителиал структура барқарорлашган ва инфильтрация камайган (ИГХ, ×400).**	*3-расм.* **Даволашдан кейин эндометрийда CXCL13 экспрессияси пасайиб, эпителиал структура барқарорлашган ва инфильтрация камайган (ИГХ, ×400).**	*4-расм.* **Даволашдан кейин эндометрийда ZBTB16 экспрессияси пасайиб, яллиғланиш камайган ва морфология барқарорлашган (ИГХ, ×400).**

Комбинирланган патогенетик терапия эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда гормонал, эхоструктур, микроциркулятор ва рецептор даражасида сезиларли яхшиланишларга олиб келди. Бу ўзгаришлар имплантацияга тайёр эндометрийнинг тикланиши ва клиник самарадорликнинг ошиши билан уйғун кечди. Индивидуаллаштирилган даволашдан кейин I ва II гуруҳларда эндометрий рецептивлиги тикланиши ва клиник ҳомиладорлик ҳолатлари юқори кўрсаткичларда қайд этилди.

I-группа аёлларида 3 ойлик даволашдан кейин эндометрий рецептивлиги 32 нафарда (80,0%) тикланди, уларда эндометрий қалинлиги ≥8 мм, RI ≤0,62, прогестерон даражаси 12 нг/мл га яқин ва BCL6, CXCL13, ZBTB16 маркерлари паст ёки ўртача даражада бўлди. Клиник ҳомиладорлик 29 нафарда (72,5%) тасдиқланди. II-группа аёлларида рецептивлик тикланиши 36 нафарда (72,0%) аниқланди, клиник ҳомиладорлик эса 34 нафарда (68,0%) қайд этилди. Бу гуруҳда гипоплазия ва стромал фиброз кўпроқ сақланиб, ёш ва овариал захира чекланганлиги терапия самарасини пасайтирди. Таққослаш гуруҳида (n=30) ҳеч қандай терапия ўтказилмаган бўлиб, рецептивлик мезонлари физиологик меъёрда қолди ва эталон сифатида хизмат қилди.

Эндометрий рецептивлигини эхографик, гормонал, допплерометрик ва иммуногистокимёвий мезонлар асосида комплекс баҳолаш клиник прогноз ишончлилигини ва имплантация самарадорлигини оширди. Шу асосда эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда патогенетик асосланган индивидуал терапевтик ёндашувлар жорий этилиши мақсадга мувофиқ экани тасдиқланди.

Хулоса. Патогенетик асосланган

комбинирланган терапия (микронизирланган прогестерон, азоксимер бромид ва гиалуронидаза) эндометрий дисфункцияси билан боғлиқ бепушт аёлларда морфофункционал ҳолатни яхшилади, эндометрий қалинлигини оширди (p<0,001), RI кўрсаткичини пасайтирди (p<0,01), гормонал балансни тиклади ва BCL6, CXCL13, ZBTB16 экспрессиясини камайтирди (p<0,01). Натижада рецептивлик I-группа аёлларида 80,0%, II-группа аёлларида 72,0% тикланди, клиник ҳомиладорлик эса мос равишда 72,5% ва 68,0% ни ташкил этди. Бу инновацион индивидуал терапевтик ёндашувни амалиётга жорий этиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Аганезов, С. С., Аганезова, Н. В., Мороцкая, А. В., Пономаренко, К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(3):135–142.

2. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Женское бесплодие: ташхислаш проблемы и пути преодоления. Охрана материнства и детства. 2019;1(33):42–47.

3. Аганезов, С. С., Гогичашвили, К. Э., & Аганезова, Н. В. Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). Гинекология. 2022;24(1):4–10.

4. Мотовилова, Т. М., Симакова, В. Ю., Казакова, К. В., & Казаринова, Д. А. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия». Consilium Medicum. 2024;26(7):403–410.

5. Кириллова, Е. Н., Павлюкова, С. А., & Давыдов, Д. А. Патология эндометрия при синдроме поликистозных яичников у женщин с бесплодием. Медицинский журнал. 2025;(2):57–61.

6. Оразов, М. Р., Токтар, Л. Р., Михалева, Л. М., Силантьева, Е. С., Семенов, П. А., Лагутина, Е. В., & Орехов, Р. Е. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия: есть ли причинно-следственная связь? Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2020;8(3):61–69.

7. Краснопольская, К. В., Михалева, Л. М., Оразов, М. Р., & Долгов, Е. Д. Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза. Гинекология. 2022;24(5):399–406.

8. Урюпина, К. В., Куценко, И. И., Кравцова, Е. И., и др. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста (обзор). Кубанский научный медицинский вестник. 2020;27(6):149–163.

9. Савельева, О. Е., Криволесова, Т. А., Сигарева, Л. П., и др. Локальный и системный иммунный статус женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом. Педиатр. 2025;16(2):56–65.

10. Шахабова, Х. Р., Палиева, Н. В., Петров, Ю. А., & Чернавский, В. В. Воспаление матки и репродуктивные нарушения у женщин. Главный врач Юга России. 2022;(2):17–22.

11. Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial receptivity in adenomyosis and/or endometriosis. Fertil Steril. 2023;119(5):741–745. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.03.004.

12. Li J, Zhang S, Wang Y. Molecular and biological markers for assessing endometrial receptivity in infertile women: A narrative review. J Int Med Res. 2025;53(1):03000605231200723. doi:10.1177/03000605231200723.

13. Wang L, Lv S, Mao W, Pei M, Yang X. Assessment of endometrial receptivity during implantation window in women with unexplained infertility. Gynecol Endocrinol. 2020;36(10):917–921. doi:10.1080/09513590.2020.1727433.

14. Volovsky M, Seifer DB. Current status of ovarian and endometrial biomarkers in predicting ART outcomes. Reprod Sci. 2024;31(8):1622–1635. doi:10.1007/s43032-024-01234-5.

15. Narang S, et al. Factors influencing endometrial receptivity in women with recurrent implantation failure. BMC Womens Health. 2024;24(1):315. doi:10.1186/s12905-024-03531-z.

16. Tang X, Zhu Y, et al. Identification of serum small non-coding RNA as biomarkers for non-invasive endometrial receptivity detection. Hum Reprod. 2025;40(1):1–14. doi:10.1093/humrep/deae246.

17. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. Fertil Steril. 2011;95(1):50–60.e15. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.05.071.

18. Simon C, et al. Recurrent implantation failure: update review and overview of the management. Reprod Biomed Online. 2020;40(2):133–140. doi:10.1016/j.rbmo.2019.10.032.

19. Ni H, et al. Endometrial microbiota influences receptivity and pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(1):97.e1–97.e17. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.048.

20. Fan H, et al. Endometrial microbiota and implantation outcome in IVF patients. Fertil Steril. 2021;115(4):850–859.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.10.036.

21. Burns JS, Yang S, et al. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets in female infertility. Hum Reprod Update. 2023;29(2):301–320. doi:10.1093/humupd/dmy046.

22. Garrido-Gómez T, Domínguez F, Quiñonero A, et al. Disordered expression of glyoxalase 1 and its link to endometrial receptivity failure. Mol Hum Reprod. 2013; 19(4):224–233. doi:10.1093/molehr/gas 054.

РЕЗЮМЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН, СВЯЗАННОГО С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Жалолова Гавхар Сирожиддиновна, Шукуров Фархад Ишкулович, Исмаилова Шохиста Исхаковна

Ташкентский государственный медицинский университет
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *бесплодие, эндометриальная дисфункция, рецептивность, прогестерон, иммуногистохимия.*

В 30–40% случаев бесплодие связано с эндометриальной дисфункцией, сопровождающейся снижением рецептивности и неудачами имплантации. Традиционная гормональная терапия не всегда обеспечивает восстановление морфофункционального состояния эндометрия, что обосновывает поиск патогенетически ориентированных подходов.

Оценить эффективность патогенетически обоснованной комбинированной терапии у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией.

В проспективное исследование включены 120 женщин: I группа – 40 пациенток раннего репродуктивного возраста, II группа – 50 пациенток позднего репродуктивного возраста, контроль – 30 здоровых женщин. Диагностика включала

эхографию, допплерометрию, гормональный анализ и ИГХ-оценку маркеров BCL6, CXCL13, ZBTB16. Лечение: микронизированный прогестерон, азоксимера бромид, гиалуронидаза.

Толщина эндометрия увеличилась с 6,0–6,3 до 8,1–8,4 мм (p<0,001), RI снизился с 0,72–0,74 до 0,62–0,64 (p<0,01). Концентрации прогестерона и эстрадиола нормализовались (p<0,001). Экспрессия BCL6, CXCL13, ZBTB16 достоверно снизилась (p<0,01). Восстановление рецептивности отмечено у 80,0% женщин I группы и 72,0% II группы; клиническая беременность – соответственно у 72,5% и 68,0%.

Комбинированная патогенетическая терапия улучшает морфофункциональное состояние эндометрия, восстанавливает рецептивность и повышает частоту наступления клинической беременности.

SUMMARY
PATHOGENETICALLY BASED INNOVATIVE APPROACH TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF INFERTILITY IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL DYSFUNCTION

Jalolova Gavkhar Sirojiddinovna, Shukurov Farhad Ishkulovich, Ismailova Shokhista Iskhakovna

Tashkent State Medical University
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *infertility, endometrial dysfunction, receptivity, progesterone, immunohistochemistry.*

Infertility is associated with endometrial dysfunction in 30–40% of cases, where impaired receptivity reduces implantation success. Conventional hormonal therapy often fails to fully restore endometrial function, highlighting the need for pathogenetically oriented innovative approaches.

To evaluate the clinical effectiveness of pathogenetically based combined therapy in infertile women with endometrial dysfunction.

A prospective study included 120 women: Group I – 40 patients of early reproductive age, Group II – 50 patients of late reproductive age, and a control group of 30 healthy women. Assessment included ultrasound, Doppler indices, hormonal assays, and IHC markers (BCL6, CXCL13, ZBTB16). Treatment regimens: micronized progesterone, azoximer bromide, hyaluronidase.

Endometrial thickness increased from 6.0–6.3 to 8.1–8.4 mm (p<0.001), RI decreased from 0.72–0.74 to 0.62–0.64 (p<0.01). Progesterone and estradiol levels normalized (p<0.001). Expression of BCL6, CXCL13, ZBTB16 significantly decreased (p<0.01). Endometrial receptivity was restored in 80.0% of Group I and 72.0% of Group II, with clinical pregnancy achieved in 72.5% and 68.0%, respectively.

Pathogenetically oriented combined therapy improves endometrial receptivity and significantly increases clinical pregnancy rates, supporting its introduction into clinical practice.

УДК 614.1

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕНДЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ (1991–2021 ГГ.): АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СМЕРТНОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ

Е.П. Живицкая А.Д. Сачкова, А.Г. Сыса

Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

alena.zhyvitskaya@gmail.com

Ключевые слова. *Заболеваемость, смертность, рак мочевого пузыря, тенденция, прогностический индекс, демографические изменения.*

В работе представлен анализ динамики показателей заболеваемости и смертности населения Республики Беларусь от рака мочевого пузыря за период 199-2021 гг., а также проведен сравнительный анализ возрастных, половых и региональных особенностей заболеваемости и смертности. Особое внимание уделено оценке прогностических индексов и коэффициентов выживаемости для данной локализации онкозаболеваний.

Установлено, что на фоне увеличения показателей заболеваемости среди мужского населения наблюдается тенденция к снижению показателей смертности от рака мочевого пузыря. Заболеваемость мужского населения (19,3±2,7 на 100 тыс. населения) значительно превышает заболеваемость женского населения (3,9±0,9 на 100 тыс. населения). Также отмечено, что заболеваемость сельского населения (13,8±1,8 на 100 тыс. населения) выше, чем городского (10,1±2,0 на 100 тыс. населения).

Смертность среди мужского населения от рака мочевого пузыря (8,3±1,8 на 100 тыс. населения) существенно превышает аналогичные показатели среди женщин (1,4±0,3 на 100 тыс. населения). Эти данные подтверждают известный гендерный дисбаланс и необходимость разработки целевых профилактических программ.

Проведенный анализ показал, что наибольший прирост заболеваемости за последние три десятилетия был зафиксирован в возрастной группе 30-34 года (рост в 2,67 раза), что требует дальнейшего изучения причин такого явления.

Важным результатом является выраженная тенденция к снижению прогностического индекса для рака мочевого пузыря среди всего населения Республики Беларусь, что свидетельствует о значительном улучшении прогноза заболевания. Коэффициент выживаемости среди мужчин увеличился на 21% (с 43% в 1991 году до 64% в 2021 году), среди женщин – на 34% (с 36% в 1991 году до 70% в 2021 году).

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) представляет собой одну из наиболее значимых онкологических

патологий, оказывающих существенное влияние на показатели заболеваемости и смертности населения во всем мире. В структуре злокачественных новообразований мочеполовой системы РМП занимает лидирующие позиции, составляя до 50% всех случаев опухолей данной локализации. Несмотря на относительно низкую долю в общей структуре онкологической заболеваемости (1,5–3%), РМП характеризуется высокой степенью инвалидизации и значительными экономическими затратами, связанными с лечением и реабилитацией пациентов [1, 2, 3].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о выраженной гендерной и возрастной специфике РМП. Мужчины страдают данным заболеванием в 3–4 раза чаще, чем женщины, что объясняется влиянием таких факторов риска, как курение, профессиональные вредности и воздействие химических канцерогенов. Возрастная динамика заболеваемости РМП демонстрирует резкий рост после 65 лет, при этом пик заболеваемости приходится на возрастную группу 60–80 лет. У лиц моложе 35 лет РМП встречается крайне редко, а у детей – в 60 раз реже, чем у взрослых, с преобладанием случаев среди мальчиков [1, 2, 3].

В Республике Беларусь, как и в других странах мира, РМП остается актуальной проблемой здравоохранения, требующей комплексного подхода к изучению его эпидемиологических особенностей. Анализ динамики заболеваемости и смертности от РМП позволяет не только оценить текущую ситуацию, но и выявить тенденции, связанные с изменением факторов риска, эффективностью диагностики и лечения, а также влиянием профилактических программ. Такие данные являются основой для разработки стратегий, направленных на снижение заболеваемости и улучшение выживаемости пациентов.

Настоящее исследование направлено на анализ заболеваемости и смертности населения Республики Беларусь по причине рака мочевого пузыря, выявление основных тенденций и закономерностей, а также сравнительный анализ показателей с другими странами (Россией, Украиной, Польшей). Результаты исследования могут быть использованы для разработки региональных программ профилактики и лечения рака мочевого пузыря, а также для оптимизации системы онкологической помощи населению.

Объекты и методы исследования. Материалом исследования были данные о заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря из официальных статистических документов [4, 5, 6, 7]. Использованы методы корреляционного и регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. В работе проведен анализ эпидемиологических показателей, характеризующих заболеваемость раком мочевого пузыря. Аанализ удельного веса рака мочевого пузыря в структуре заболеваемости населения показал, что в течение изучаемого промежутка времени (1991 – 2021 гг.) обозначилась благоприятная динамика к снижению удельного веса заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужского населения в Республике Беларусь. Наибольший удельный вес заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужчин отмечается в2000 году (5,2%), наименьший в 2017 году (3,7%). На протяжении изучаемого периода удельный вес заболеваемости раком

мочевого пузыря среди женского населения практически не менялся. Так, наибольший удельный вес наблюдался в 1996, 1999, 2010 и 2014 годах и составил 1,2%, наименьший в 1991, 1994 и 2002 годах – 0,9%. (рисунок 1).

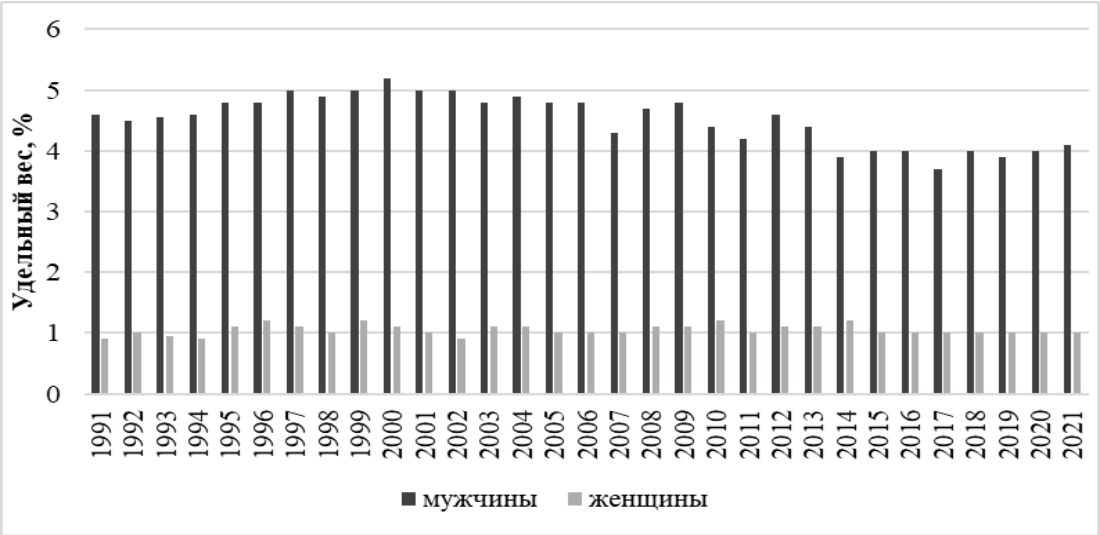


Рисунок 1. **Динамика удельного веса заболеваемости раком мочевого пузыря среди мужчин и женщин за период 1991-2021 гг.**

Таким образом, основные изменения в структуре заболеваемости раком мочевого пузыря зафиксированы среди мужчин, тогда как у женщин показатели остаются практически неизменными на протяжении всего изучаемого периода.

Ретроспективный анализ относительных показателей заболеваемости населения раком мочевого пузыря (рисунок 2) показал следующее.

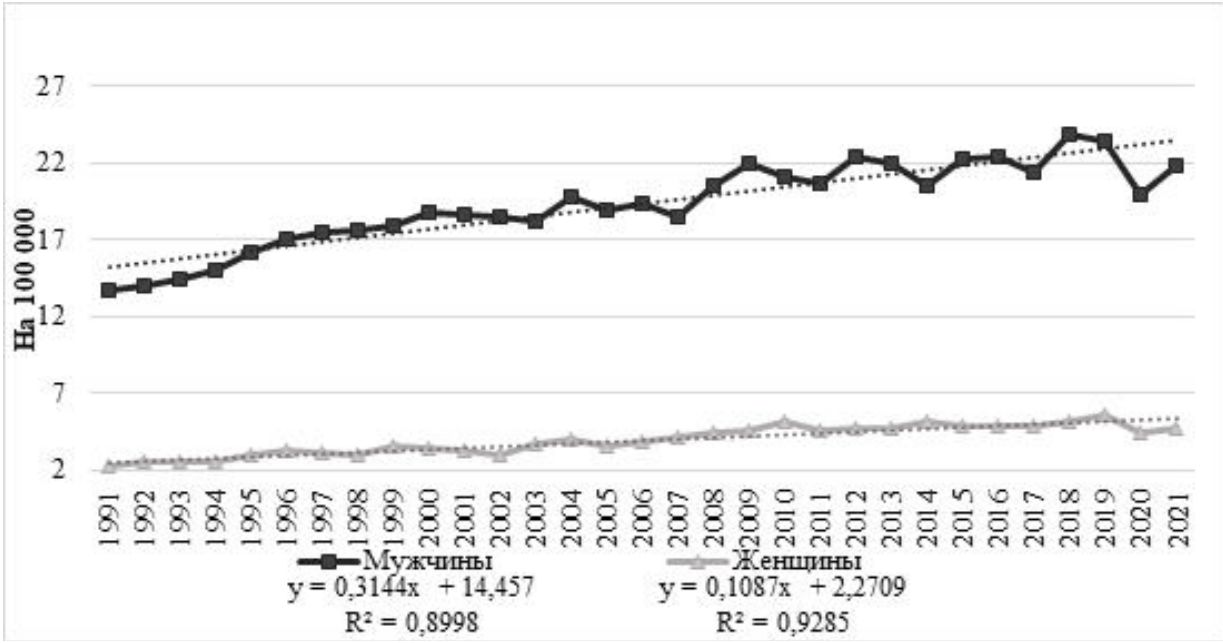


Рисунок 2. **Динамика относительных показателей заболеваемости населения Республики Беларусь раком мочевого пузыря**

В начале периода наблюдения (1991 год) интенсивные показатели заболеваемости раком мочевого пузыря составляли:

– 13,7 случая на 100 тыс. населения среди мужчин,

– 2,2 случая на 100 тыс. населения среди женщин.

В течение 30-летнего периода наблюдается устойчивый рост заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин. В 2021 году:

– показатель среди мужчин увеличился в 1,6 раза и достиг 21,8 случая на 100 тыс. населения.

– показатель среди женщин возрос в 2,1 раза и составил 4,7 случая на 100 тыс. населения.

Наибольшие и наименьшие значения заболеваемости населения раком мочевого пузыря варьировались:

– для мужского населения: максимальный показатель зарегистрирован в 2018 году (23,8 случая на 100 тыс. населения), минимальный – в 1991 году (13,7 случая).

– для женского населения: максимальный уровень заболеваемости зафиксирован в 2019 году (5,6 случая на 100 тыс. населения), минимальный – в 1991 году (2,2 случая).

Среднегодовые показатели и тенденции:

– **среднегодовой показатель заболеваемости среди мужского населения (A_0)** составил 19,28 случая на 100 тыс. населения, с ежегодным трендом роста (A_1) на 0,31 случая на 100 тыс. населения.

– **среди женского населения среднегодовой показатель (A_0)** равен 3,94 случая на 100 тыс. населения, при ежегодном росте (A_1) на 0,11 случая на 100 тыс. населения.

Полученные данные демонстрируют выраженную тенденцию роста заболеваемости раком мочевого пузыря в Республике Беларусь на протяжении трех десятилетий. Причинами такой динамики могут являться:

– **факторы риска: воздействие канцерогенов (курение, профессиональные вредности), старение населения, изменение образа жизни и питания.**

– **улучшение диагностики: внедрение современных методов обследования способствует более раннему выявлению случаев заболевания.**

Примечательно, что на протяжении всего периода заболеваемость среди мужчин существенно превышала аналогичные показатели у женщин. Это подтверждает известный гендерный дисбаланс, связанный с различиями в экспозиции к факторам риска (более высокая распространенность курения среди мужчин). Сравнительный анализ динамики интенсивных показателей заболеваемости раком мочевого пузыря среди городского и сельского населения (рисунок 3), и по областям Республики Беларусь (рисунок 4) показал следующие результаты. В период с 1991 по 2021 гг. отмечалась выраженная тенденция к росту заболеваемости (R^2=0,96) городского населения. Максимальное значение зарегистрировано в 2018 году (13,2 случая на 100 тыс. населения), минимальное – в 1991 году (6,4 случая на 100 тыс.). Среднегодовой показатель заболеваемости (A_0) составил 10,08 случая на 100 тыс. населения, при

ежегодном тренде роста (A_1) 0,23 на 100 тыс. населения. В 2021 году показатель заболеваемости увеличился в 1,9 раза по сравнению с 1991 годом. **Среди сельского населения также зафиксирован рост заболеваемости (R^2=0,81). Пиковый показатель зарегистрирован в 2019 году (17,1 случая на 100 тыс. населения), минимальный – в 1992 году (9,9 случая на 100 тыс.). Среднегодовой показатель заболеваемости (A_0)** составил 13,77 случая на 100 тыс. населения, с ежегодным приростом (A_1) 0,19 на 100 тыс. населения. В 2021 году заболеваемость выросла в 1,4 раза по сравнению с 1991 годом. **На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость среди сельского населения оставалась выше, чем у городского. Однако разница между показателями сократилась за счет более выраженного роста заболеваемости среди городского населения.**

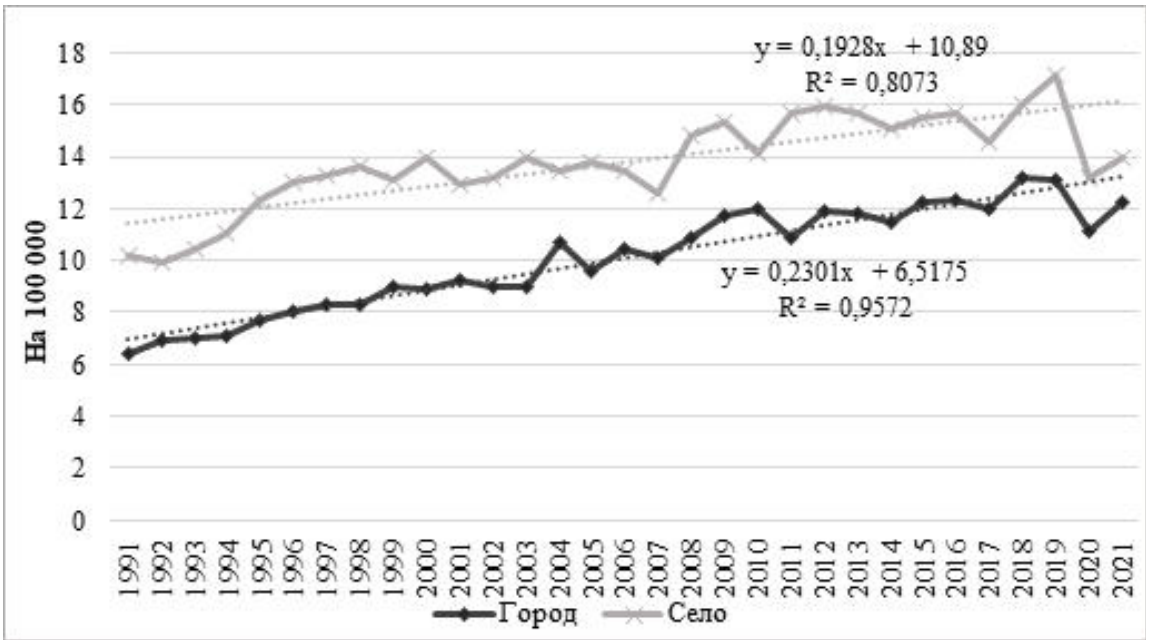


Рисунок 3. **Многолетняя динамика заболеваемости городского и сельского населения Республики Беларусь раком мочевого пузыря**

Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил:

- Городское население – 2,28%,
- Сельское население – 1,38%.

Анализ показателей по областям Республики Беларусь (рисунок 4) выявил следующие закономерности:

– 1991 год: наибольшая заболеваемость зафиксирована в Минской области (8,8 случая на 100 тыс. населения), наименьшая – в Брестской области (5,8 случая).

– 2001 год: максимальный показатель зарегистрирован в Витебской области (12,6 случая на 100 тыс. населения).

– 2021 год: лидирующую позицию заняла Гомельская область (16,7 случая на 100 тыс. населения), наименьший показатель отмечен в г. Минске (9,5 случая на 100 тыс. населения).

Результаты исследования демонстрируют устойчивый рост заболеваемости раком мочевого пузыря среди городского и сельского населения

Республики Беларусь. Несмотря на более высокие показатели среди сельского населения в течение всего периода, темпы роста заболеваемости среди городских жителей оказались более значительными. Это может быть связано с процессами урбанизации, изменением образа жизни, воздействием факторов окружающей среды и улучшением диагностики в городах.

Региональные различия в заболеваемости указывают на неоднородность эпидемиологической ситуации.

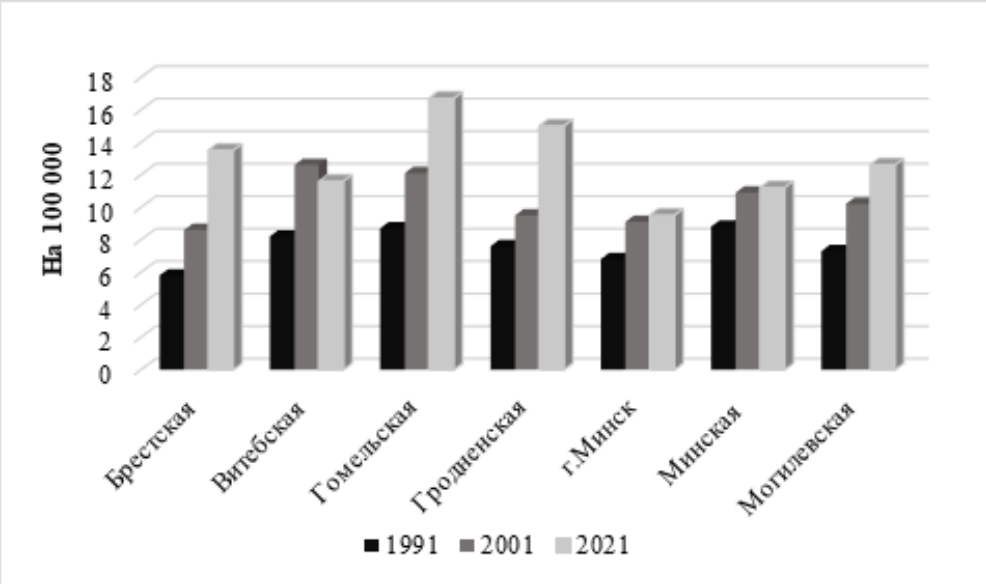


*Рисунок 4.***Показатели заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь по областям в 1991, 2001 и 2021 гг.**

Сравнительный анализ динамики интенсивных показателей заболеваемости раком мочевого пузыря по возрастным группам (рисунок 5) выявил следующие результаты.

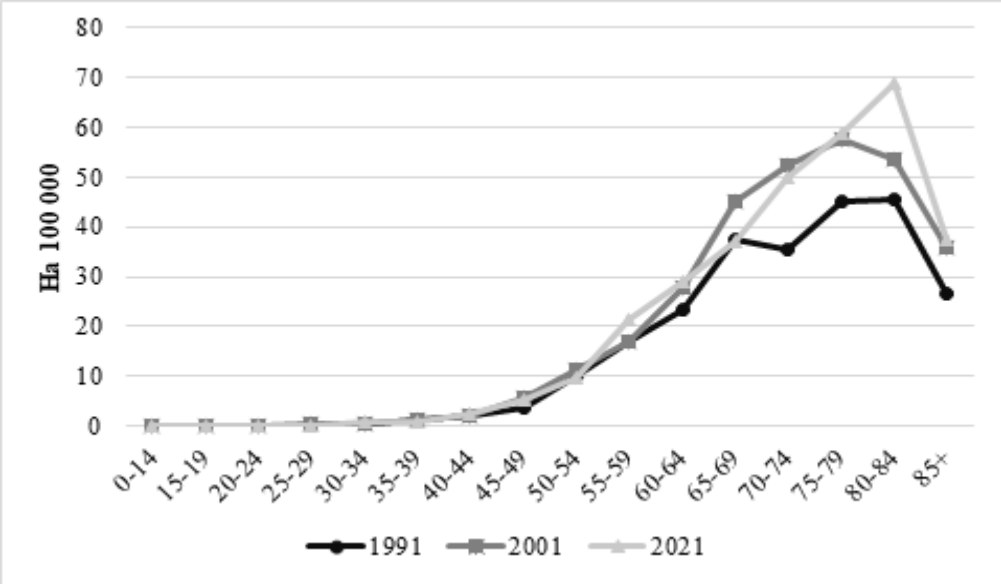


Рисунок 5. **Повозрастные показатели заболеваемости раком мочевого пузыря населения Республики Беларусь за 1991, 2001 и 2021 гг.**

В течение рассматриваемого периода (1991–2021 гг.) не было обнаружено значимых изменений в общем профиле возрастной заболеваемости. Высокие уровни заболеваемости регистрировались преимущественно начиная с возрастной группы 50-54 года, что подтверждает эпидемиологическую закономерность, связанную с прогрессивным увеличением риска рака мочевого пузыря с возрастом.

Особое внимание заслуживает динамика пиков заболеваемости в различных возрастных группах:

– В 1991 году пик заболеваемости приходился на возрастную группу 80-84 года (45,5 случая на 100 тыс. населения).

– В 2001 году максимальный показатель был зарегистрирован в возрастной группе 75-79 лет (57,7 случая на 100 тыс. населения).

– В 2021 году пик заболеваемости вновь сместился в группу 80-84 года (68,6 случая на 100 тыс. населения).

Эти данные указывают на тренд к ускорению роста заболеваемости в наиболее старших возрастных группах, особенно после 2001 года.

Значимые изменения в низких показателях заболеваемости были отмечены в следующих возрастных группах:

– В 1991 году минимальные значения (0 случаев на 100 тыс. населения) наблюдались в возрастных группах 0-14, 15-19 и 20-24 года.

– В 2001 году нулевые показатели сохранялись в возрастных группах 0-14 и 15-19 лет.

– В 2021 году отсутствие случаев заболевания (0 случаев на 100 тыс. населения) отмечалось в возрастных группах 15-19 и 20-24 года.

Таким образом, наблюдается стабильное отсутствие заболеваемости в молодежных возрастных группах до 25 лет, что может быть связано с биологическими и экологическими факторами, влияющими на ранний онкогенез.

Дополнительно важно отметить прирост заболеваемости в возрастной группе 85 лет и старше в 2021 году по сравнению с 1991 годом, что свидетельствует о возможном влиянии демографических изменений, таких как увеличение продолжительности жизни и более высокий риск развития хронических заболеваний, способствующих развитию рака мочевого пузыря.

Наиболее выраженный рост заболеваемости был зафиксирован в возрастной группе 30-34 года: показатель в 2021 году вырос в 2,67 раза по сравнению с 1991 годом. Это требует дальнейшего анализа для выяснения причин такого значительного увеличения заболеваемости в относительно молодой возрастной группе. В то же время, наименьший рост заболеваемости наблюдался в возрастной группе 35-39 лет, где показатель увеличился всего в 0,75 раза за тот же период. Это может быть связано с различиями в экспозиции к этиологическим факторам или другими аспектами популяционной структуры.

Таким образом, проведенное исследование подчеркивает необходимость пересмотра стратегий профилактики и скрининга рака мочевого пузыря, особенно в возрастных группах, где наблюдается наибольший прирост заболеваемости, а также необходимость учета демографических тенденций для оптимизации медицинской помощи населению.

Хотя динамика возрастных показателей заболеваемости раком мочевого

пузыря в Республике Беларусь демонстрирует определенные закономерности, важным аспектом эпидемиологического анализа является оценка смертности, поскольку она отражает конечный результат течения заболевания и эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий. Следующий этап исследования посвящен анализу смертности населения от рака мочевого пузыря за тот же период (1991–2021 гг.).

Сравнительный анализ интенсивных показателей смертности от рака мочевого пузыря среди мужского и женского населения (рисунок 6) выявил следующие результаты.

В целом за рассматриваемый период (1991–2021 гг.) была выявлена неустойчивая тенденция к снижению смертности, однако характер изменения показателей был различным для различных временных интервалов.

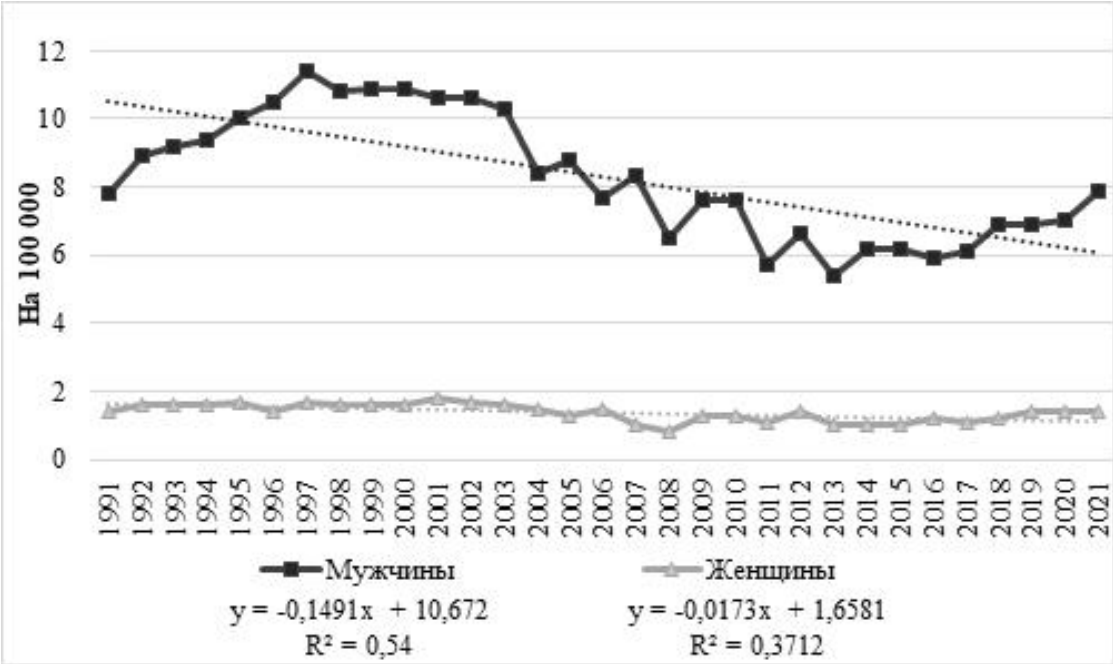


Рисунок 6. **Динамика смертности населения в Республике Беларусь от рака мочевого пузыря**

Период 1991–1997 гг.

В этот период наблюдался рост смертности как среди мужского, так и женского населения Республики Беларусь:

– В 1991 году интенсивные показатели смертности составляли 7,8 случая на 100 тыс. мужского населения и 1,4 случая на 100 тыс. женского населения.

– К 1997 году эти значения увеличились до 11,4 случая на 100 тыс. мужского населения и 1,7 случая на 100 тыс. женского населения.

Этот рост смертности может быть связан с низкой доступностью современных методов диагностики и лечения на начальных этапах изучаемого периода.

Период 1998–2016 гг.

Начиная с 1998 года, наметилась выраженная тенденция к снижению показателей смертности:

– В 1998 году интенсивные показатели смертности составляли 10,8 случая на 100 тыс. мужского населения и 1,6 случая на 100 тыс. женского населения.

– К 2016 году эти значения снизились до 5,4 случая на 100 тыс. мужского населения и 1,0 случая на 100 тыс. женского населения.

Такое значительное снижение смертности можно объяснить улучшением качества медицинской помощи, внедрением новых технологий диагностики и лечения, а также повышением осведомленности населения о необходимости раннего обращения за медицинской помощью.

Период 2017–2021 гг.

Однако в последние годы (2017–2021 гг.) была отмечена новая тенденция к увеличению смертности:

– В 2017 году интенсивные показатели смертности составляли 6,1 случая на 100 тыс. мужского населения и 1,1 случай на 100 тыс. женского населения.

– К 2021 году эти значения возросли до 7,9 случая на 100 тыс. мужского населения и 1,4 случая на 100 тыс. женского населения.

Эта новая динамика требует дополнительного анализа для выяснения причин ухудшения ситуации, таких как возможное снижение эффективности текущих стратегий лечения или изменение популяционных факторов риска.

Для более глубокого понимания долгосрочных тенденций рассчитаны среднегодовые показатели смертности и их тренды:

– среди мужского населения среднегодовой показатель смертности составил 8,29 случая на 100 тыс. населения, при ежегодном темпе снижения (A_1) -0,15 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп убыли равен -1,81%.

– среди женского населения среднегодовой показатель смертности составил 1,38 случая на 100 тыс. населения, при ежегодном темпе снижения (A_1) -0,017. Среднегодовой темп убыли равен -1,23%.

Эти данные подтверждают общую тенденцию к снижению смертности, особенно среди мужского населения, хотя последние годы указывают на необходимость пересмотра существующих подходов к лечению и профилактике рака мочевого пузыря.

Таким образом, проведенный анализ смертности подчеркивает необходимость постоянного мониторинга эпидемиологической ситуации и адаптации стратегий здравоохранения для обеспечения дальнейшего снижения уровня смертности от этого вида онкозаболеваний.

Интенсивные показатели заболеваемости и смертности отражают частоту изучаемых явлений в популяции. Для оценки популяционных тенденций прогноза рака мочевого пузыря важно рассмотреть соотношение показателей смертности и заболеваемости – прогностический индекс (ПИ), который представляет собой популяционный эпидемиологический показатель, используемый для анализа долгосрочных тенденций в эпидемиологических исследованиях [8]. Его расчет основан на методиках, рекомендованных методическими указаниями Белорусского канцер-регистра. Прогностический индекс численно равен вероятности умереть при той или иной форме онкопатологии, причем чем ближе его значение к еди-

нице, тем хуже прогноз для данной локализации. На основании этого соотношения можно разделить наиболее распространенные локализации злокачественных новообразований на три группы:

– Локализации с хорошим прогнозом (ПИ ≤ 0,3),

– Локализации с относительно хорошим прогнозом (ПИ от 0,3 до 0,5),

– Локализации с плохим прогнозом (ПИ ≥ 0,5).

Для анализа долгосрочных тенденций были рассчитаны прогностические индексы рака мочевого пузыря как для мужского, так и женского населения Республики Беларусь за период с 1991 по 2021 годы. Результаты представлены на рисунках 7 и 8 соответственно.

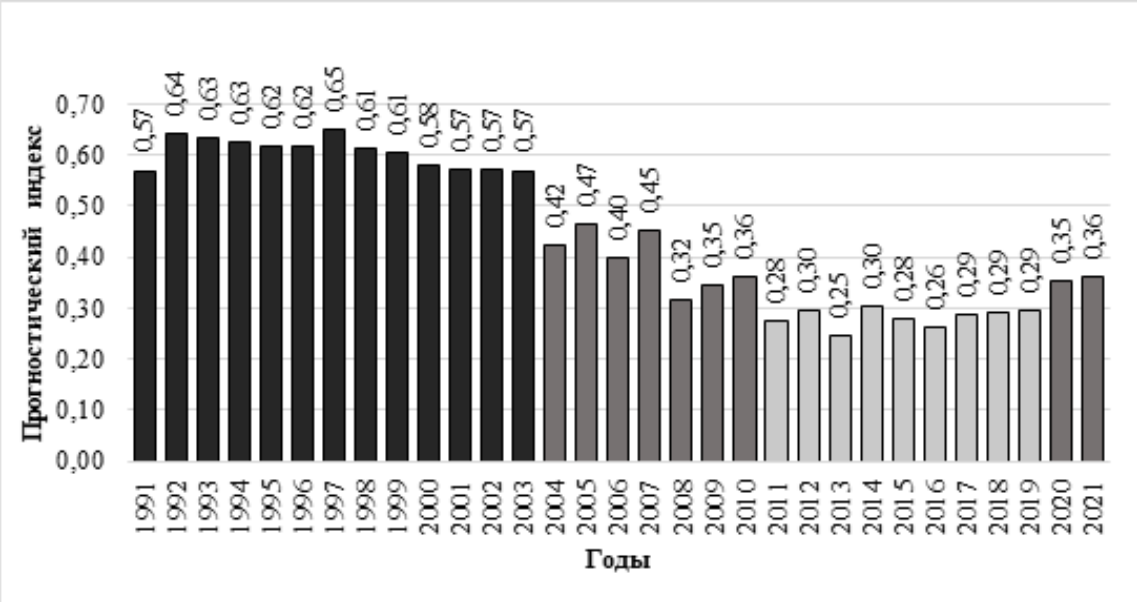


Рисунок 7. **Прогностический индекс для рака мочевого пузыря среди мужского населения Республики Беларусь за период 1991-2021 гг.**

На графике (рисунок 7) видно, что прогностический индекс для рака мочевого пузыря среди мужского населения в Республике Беларусь демонстрировал значительные изменения:

– в период с 1991 по 2003 годы ПИ характеризовался плохим прогнозом (значение ≥ 0,5). Это свидетельствует о высокой вероятности летального исхода при данном виде онкозаболевания.

– начиная с 2004 года, ПИ стал относительно хорошим (от 0,3 до 0,5), что указывает на улучшение прогноза.

– в 2011 году, а также в период с 2013 по 2019 годы наблюдалась позитивная динамика, когда ПИ находился в пределах хорошего прогноза (≤ 0,3). Важно отметить, что вероятность смертности по причине рака мочевого пузыря среди мужского населения значительно снизилась: в 1991 году значение ПИ составляло 0,57, тогда как в 2021 году оно уменьшилось до 0,36, что соответствует снижению в 0,63 раза. Таким образом, за весь период наблюдения (1991–2021 гг.) была выявлена выраженная тенденция к снижению прогностического индекса для мужского населения Республики Беларусь, что подтверждает благоприятный прогноз для данной локализации.

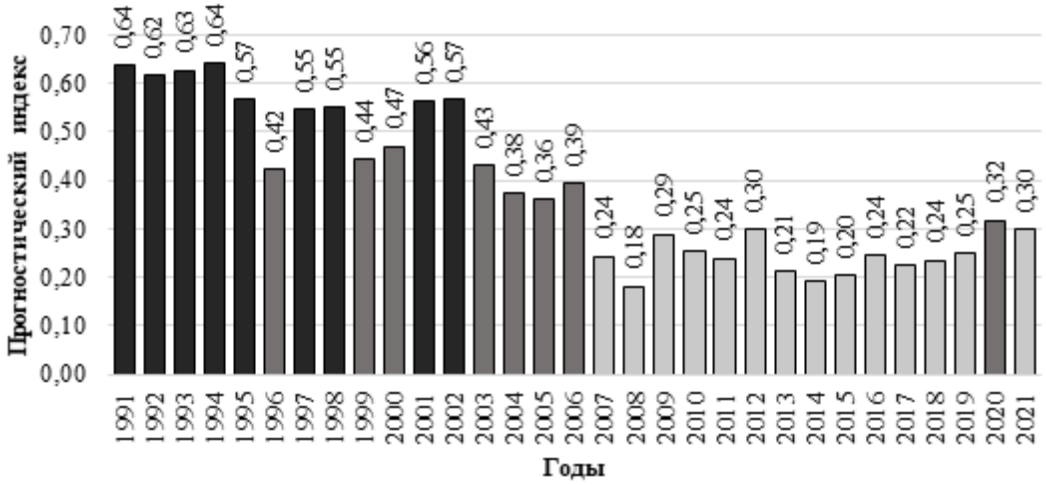


Рисунок 8. **Прогностический индекс для рака мочевого пузыря среди женского населения Республики Беларусь за период 1991-2021 гг.**

Аналогичным образом был проведен анализ динамики ПИ для рака мочевого пузыря среди женского населения (рисунок 8):

– В начале периода наблюдения, в 1991 году, значение ПИ составляло 0,64, что соответствует плохому прогнозу.

– К 2021 году значение ПИ снизилось до 0,30, что свидетельствует о снижении в 0,47 раза по сравнению с начальным уровнем.

– Следует обратить внимание, что хороший прогноз (ПИ ≤ 0,3) наблюдался в течение длительного времени – с 2007 по 2019 годы, а также в 2021 году.

Таким образом, в течение всего изучаемого периода (1991–2021 гг.) было выявлено значительное снижение прогностического индекса для женского населения Республики Беларусь, что также указывает на улучшение прогноза данного вида онкозаболевания.

Общий анализ данных о динамике прогностических индексов для рака мочевого пузыря среди мужского и женского населения Республики Беларусь за период с 1991 по 2021 годы подчеркивает следующее:

– Значительное снижение ПИ как для мужского, так и женского населения, что свидетельствует о повышении эффективности лечения и профилактики рака мочевого пузыря.

– Улучшение прогноза особенно заметно в последние десятилетия, что может быть связано с совершенствованием методов диагностики и лечения, а также с повышением осведомленности населения о необходимости раннего обращения за медицинской помощью.

– Несмотря на достигнутые успехи, сохраняется необходимость дальнейшего мониторинга эпидемиологической ситуации и адаптации стратегий здравоохранения для обеспечения стабильного снижения смертности и улучшения качества жизни пациентов с раком мочевого пузыря.

Таким образом, проведенный анализ прогностических индексов подчеркивает важность системного подхода к управлению онкологическими заболеваниями и необходимость постоянного совершенствования медицинских технологий и образовательных программ для населения.

Для оценки долгосрочных изменений в эффективности лечения и прогнозе заболевания был проведен анализ коэффициента выживаемости (КВ), рассчитанного по формуле 100% - (прогностический индекс × 100). Данные по проценту выживаемости онкологических больных за период с 1991 по 2021 годы представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели выживаемости при раке мочевого пузыря в Республике Беларусь за период 1991-2021 гг.

Годы	Коэффициент выживаемости 100%-(прогностический индекс х 100)		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
1	2	3	4
1991	43	36	42
1992	36	38	35
1993	37	37	36
1994	37	36	37
1995	38	43	40
1996	38	58	41
1997	35	45	37
1998	39	45	40
1999	39	56	42
2000	42	53	43
2001	43	44	43
2002	43	43	43
2003	43	57	45
2004	58	63	59
2005	53	64	56
2006	60	61	60
2007	55	76	59
2008	68	82	71
2009	65	71	67
2010	64	75	66
2011	72	76	74
2012	70	70	70
2013	75	79	76
2014	70	81	72
2015	72	80	74
2016	74	76	74
2017	71	78	73
2018	71	76	72
2019	71	75	71
2020	65	68	66
2021	64	70	65
% ▲	21	34	23

Динамика коэффициента выживаемости среди мужского населения.

– В 1991 году коэффициент выживаемости среди мужчин составлял 43%, что указывает на относительно низкий уровень успехов в лечении.

– К 2021 году этот показатель увеличился до 64%, что свидетельствует о росте выживаемости на 21%. Это значительное улучшение может быть связано с внедрением новых методов диагностики и терапии, а также с повышением осведомленности пациентов о необходимости раннего обращения за медицинской помощью.

Динамика коэффициента выживаемости среди женского населения.

– В 1991 году коэффициент выживаемости среди женщин составлял всего 36%, что отражало высокую летальность при данном виде онкозаболевания.

– К 2021 году этот показатель значительно увеличился до 70%, что соответствует росту выживаемости на 34%. Такой значительный прогресс подчеркивает важность адаптации стратегий здравоохранения для улучшения результатов лечения среди женского населения.

Среди обоих полов коэффициент выживаемости демонстрировал устойчивый рост: с 42% в 1991 году до 65% в 2021 году. Это составляет общий рост на 23%, что является положительным трендом и указывает на общее улучшение качества медицинской помощи.

Анализ динамики коэффициентов выживаемости показал, что:

– за период с 1991 по 2021 годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению коэффициента выживаемости как среди мужского, так и женского населения Республики Беларусь.

– особенно значительное улучшение было достигнуто среди женского населения, где рост выживаемости составил 34%, что превышает аналогичный показатель среди мужского населения (21%) и общего населения (23%).

Эти данные подтверждают эффективность современных подходов к лечению рака мочевого пузыря, однако сохраняется необходимость дальнейшего совершенствования диагностических и терапевтических технологий, а также усиления профилактических мероприятий. Таким образом, проведенный анализ коэффициента выживаемости подчеркивает важность систематического мониторинга эпидемиологической ситуации и постоянного улучшения стратегий здравоохранения для обеспечения дальнейшего снижения смертности и повышения качества жизни пациентов с раком мочевого пузыря.

Заключение. В ходе проведенного анализа эпидемиологических показателей, характеризующих заболеваемость и смертность от рака мочевого пузыря в Республике Беларусь за период 1991–2021 гг., были выявлены значимые тенденции и закономерности, которые имеют важное значение для понимания динамики заболевания и разработки стратегий профилактики и лечения.

1. Динамика удельного веса рака мочевого пузыря в структуре заболеваемости.

Анализ удельного веса рака мочевого пузыря в структуре заболеваемости населения показал благоприятную динамику к снижению среди

мужского населения. Наибольший удельный вес заболеваемости (5,2%) был зафиксирован в 2000 году, тогда как наименьший (3,7%) – в 2017 году. В отличие от мужчин, у женщин удельный вес заболеваемости оставался практически неизменным на протяжении всего изучаемого периода, с максимальными значениями в 1996, 1999, 2010 и 2014 годах (1,2%) и минимальными в 1991, 1994 и 2002 годах (0,9%). Эти данные свидетельствуют о том, что основные изменения в структуре заболеваемости связаны с мужским населением, тогда как женские показатели остаются стабильными.

2. Ретроспективный анализ относительных показателей заболеваемости.

Ретроспективный анализ относительных показателей заболеваемости раком мочевого пузыря продемонстрировал устойчивый рост заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин:

– В 1991 году интенсивные показатели заболеваемости составляли 13,7 случая на 100 тыс. населения среди мужчин и 2,2 случая на 100 тыс. населения среди женщин.

– К 2021 году эти показатели увеличились до 21,8 случая на 100 тыс. населения среди мужчин (рост в 1,6 раза) и до 4,7 случая на 100 тыс. населения среди женщин (рост в 2,1 раза).

Среднегодовые показатели заболеваемости также демонстрируют положительные тренды: среди мужчин среднегодовой показатель составил 19,28 случая на 100 тыс. населения с ежегодным приростом 0,31 случая на 100 тыс. населения, а среди женщин – 3,94 случая на 100 тыс. населения с ежегодным приростом 0,11 случая на 100 тыс. населения.

3. Анализ заболеваемости по типам населенных пунктов и регионам.

Сравнительный анализ заболеваемости среди городского и сельского населения показал, что:

– В период с 1991 по 2021 годы отмечается выраженная тенденция к росту заболеваемости как среди городского (R^2=0,96), так и сельского (R^2=0,81) населения.

– Несмотря на более высокие показатели среди сельского населения, темпы роста заболеваемости среди городских жителей оказались более значительными, что может быть связано с процессами урбанизации и изменением образа жизни.

Региональные различия в заболеваемости указывают на неоднородность эпидемиологической ситуации. Так, в 1991 году наибольшая заболеваемость была зафиксирована в Минской области (8,8 случая на 100 тыс. населения), а в 2021 году лидирующую позицию заняла Гомельская область (16,7 случая на 100 тыс. населения).

4. Возрастная динамика заболеваемости

Анализ возрастной динамики заболеваемости показал, что высокие уровни заболеваемости регистрируются, преимущественно начиная с возрастной группы 50-54 лет, что подтверждает эпидемиологическую закономерность, связанную с прогрессивным увеличением риска рака мочевого пузыря с возрастом. Пики заболеваемости в различных возрастных группах также демонстрируют тренд к ускорению роста в наиболее старших возрастных группах, особенно после 2001 года.

Значимые изменения в низких показателях заболеваемости были отмечены в молодежных возрастных

группах до 25 лет, где заболеваемость остается стабильно низкой, что может быть связано с биологическими и экологическими факторами, влияющими на ранний онкогенез.

5. Анализ смертности и коэффициента выживаемости

Динамика смертности от рака мочевого пузыря также показала неустойчивую тенденцию к снижению, особенно среди женского населения. Прогностический индекс и коэффициент выживаемости свидетельствуют о значительном улучшении прогноза заболевания:

– Коэффициент выживаемости среди мужчин увеличился на 21% (с 43% в 1991 году до 64% в 2021 году).

– Среди женщин этот показатель возрос на 34% (с 36% в 1991 году до 70% в 2021 году).

Таким образом, проведенное исследование подчеркивает необходимость систематического мониторинга эпидемиологической ситуации, постоянного совершенствования методов диагностики и лечения, а также разработки комплексных программ профилактики и просвещения населения для обеспечения дальнейшего снижения заболеваемости и смертности от рака мочевого пузыря.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуально о раке мочевого пузыря: эпидемиология, новые подходы к терапии, тренды рынка [Электронный ресурс]; под редакцией Б.Ш. Камолова – Сетевое издание «Вместе против рака», 2021.

2. РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://omr.by/. – Дата доступа: 16.12.2024.

3. Минский городской клинический центр дерматовенерологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://kvd.by/. – Дата доступа: 16.12.2024.

4 Океанов А.Е., Моисеев П.И., Евмененко А.А. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990 – 2014 годы. Минск: ГУ РНМБ; 2016. 415 с.

5. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010 – 2019 гг.. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; 2020. 298 с.

6. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2011 – 2020 гг.. Минск: Профессиональные издания; 2022. 302 с.

7. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2012 – 2021 гг.. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2023. 296 с.

8. Cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of cancer management outcomes in Organization for Economic Cooperation and Development countries. E Choi [et al.]. Epidemiol Health. 2017. Vol.39. P. e2017006.

РЕЗЮМЕ
БЕЛАРУС РЕСПУБЛИКАСИДА ҚОБИҚ РАКИНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ ВА ПРОГНОСТИК КЎРСАТКИЧЛАРИ (1991-2021): КЕСЕЛЛИК, ЎЛИМ ЧИЗИҚЛАРИ ВА САКЛАНИШ ДАРАЖАСИ ТАҲЛИЛИ

Е.П. Живицкая, А.Д. Сачкова, А.Г. Сыса

А.Д. Сахаров номидаги Халқаро давлат экология институти,
Беларусь Давлат университети, Минск, Беларусь
alena.zhyvitskaya@gmail.com

Калит сўзлар. *Кеселлик, ўлимчилик, қобиқ раки, тенденция, прогностик индекс, демографик ўзгаришлар.*

Ушбу тадқиқот 1991-2021 йиллар давомида Беларусь Республикаси аҳолисининг қобиқ ракидан касаллик ва ўлим чизиқлари динамикасини таҳлил қилади. Ёш, жинс ва

минтақавий касаллик ва ўлим чизиқлари хусусиятлари қиёсий таҳлил қилинди. Ракнинг ушби локализацияси учун прогностик кўрсаткичлар ва сақланиш даражасини баҳолашга алохида эътибор қаратилди.

Эркаклар аҳолиси ўртасида касаллик коэффициенти кўтарилиши фонида қобиқ ракидан ўлим коэффициентининг пасайиш тенденциясиї аниқланди. Эркаклар аҳолисининг касаллик коэффициенти (19,3±2,7‰) аёллар аҳолисининг касаллик коэффициентидан (3,9±0,9‰) сезиларли darajada юқоридир. Шунингдек, қишлоқ аҳолисининг касаллик коэффициенти (13,8±1,8‰) шахар аҳолисиникига (10,1±2,0‰) қараганда юқори эканлиги кузатилди.

Эркаклар аҳолисида қобиқ ракидан ўлим коэффициенти (8,3±1,8‰) аёллар аҳолисидаги ўлим коэффициентидан (1,4±0,3‰) аниқ юқоридир. Бу маълумотлар маълум жинслар нотенглигини ва мўъжалланган олдини олиш дастурларини ишлаб чиқиш зарурлигини тасдиқлайди.

Ўтказган таҳлил шуни кўрсатдики, сўнгги ўттиз йил ичида касаллик коэффициентининг энг катта ўсиши 30-34 ёшлилар гуруҳида (2,67 мартага) қайд этилган бўлиб, бу ҳодисанинг сабабларини янада чуқур ўрганишни талаб қилади.

Беларусь Республикаси бўйича қобиқ раки учун прогностик индекснинг аҳолининг барча гуруҳларида аниқ пасайиш тенденциясиї муҳим натижа бўлиб, бу касаллик прогнозининг сезиларли яхшиланишини кўрсатади. Эркаклар ўртасида сақланиш даражаси 21%га (1991 йилдаги 43%дан 2021 йилда 64%гача), аёллар ўртасида эса 34%га (1991 йилдаги 36%дан 2021 йилда 70%гача) ошди.

SUMMARY
EPIDEMIOLOGIC TRENDS AND PROGNOSTIC INDICES OF BLADDER CANCER IN THE REPUBLIC OF BELARUS (1991-2021): ANALYSIS OF INCIDENCE, MORTALITY, AND SURVIVAL RATES

E.P. Zhyvitskaya, A.D. Sachkova

International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Belarus
alena.zhyvitskaya@gmail.com

Key words. *Incidence, mortality, bladder cancer, trend, prognostic index, demographic change.*

This study analyzes the dynamics of morbidity and mortality of the population of the Republic of Belarus from bladder cancer for the period 1991-2021. A comparative analysis of age, sex, and regional morbidity and mortality characteristics is performed. Special attention was paid to the evaluation of prognostic indices and survival rates for this localization of cancer.

It was found that against the background of increasing morbidity rates among the male population there is a tendency to decrease mortality rates from bladder cancer. The morbidity of male population (19,3±2,7‰) considerably exceeds the morbidity of female population (3,9±0,9‰). It was also observed that the incidence of rural population (13.8±1.8‰) is higher than urban population (10.1±2.0‰).

Bladder cancer mortality in male population (8.3±1.8‰) is significantly higher than that in female population (1.4±0.3‰). These data confirm the known gender imbalance and the need to develop targeted preventive programs.

The conducted analysis showed that the greatest increase in morbidity over the last three decades was recorded in the age group of 30-34 years (2.67-fold increase), which requires further study of the causes of such a phenomenon. The analysis showed that the greatest increase in morbidity over the last three decades was recorded in the age group of 30-34 years (2.67-fold increase), which requires further study of the causes of such a phenomenon.

An important result is a pronounced downward trend in the prognostic index for bladder cancer among the entire population of the Republic of Belarus, which indicates a significant improvement in the prognosis of the disease. The survival rate among men increased by 21% (from 43% in 1991 to 64% in 2021), among women - by 34% (from 36% in 1991 to 70% in 2021).

УДК: 583.4:584.791(523.6)

ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЕЛКОГО РОГАТОГО СКОТА, ПОЛУЧАВШЕГО ТКАНЕВОЙ БИОСТИМУЛЯТОР

Жумакулова Гузал Сайфиддин кизи

Национальный университет Узбекистана.
Guzaljumaqulova0407@gmail.com

Ключевые слова: *иммунокорректор, пептиды, иммуностимулятор, иммунодефицит, анемия.*

Актуальность и необходимость темы диссертации. В Узбекистане крупный рогатый скот является одним из приоритетных источников производства мяса. Для увеличения поголовья мясного скота наряду с разведением специализированных мясных пород целесообразно идти по пути создания стад, скрещиваемых на основе промышленного скрещивания молочных и комбинированных продуктивных коров с быками мясной породы. Проблема устойчивости и адаптации организма к воздействию различных экологических факторов является одной из важнейших проблем на современном этапе развития животноводства. Адаптация животных в основном определяется естественной устойчивостью и защитной адаптацией организма к различным неблагоприятным экологическим факторам. Уровень естественной устойчивости животных связан с наследственностью и зависит от функционального состояния нервной системы и эндокринной регуляции, а также от возраста, породы, вида и уровня питания, условий жизни, времени года и физиологического состояния. Несмотря на имеющиеся данные о влиянии возраста и генотипа животных на иммунобиологические особенности, среди ученых до сих пор нет единого мнения, что это связано с природно- климатическими, кормовыми, организационно- технологическими и другими условиями. В связи с этим иммунологическая реактивность животных актуальна и представляет интерес для зоотехнических наук и практики для более полной реализации продуктивных качеств, как в нашем случае, наряду с выпасом в отдаленных горных пастбищах в конкретных экологических условиях. На сегодняшний день сельское хозяйство активно внедряет в промышленность технологию производства тканевых биостимуляторов, которые могут применяться как в виде растворов, так и в виде сухих добавок к кормам, так как способствуют повышению усвояемости корма. Использование тканевого биостимулятора увеличивает дополнительный вес животных, а также способствует снижению заболеваемости и повышает иммунитет молодняка. Для нормального развития животных необходимы легкоусвояемые корма и биологически активные добавки, положительно влияющие на пищеварительную систему, стимулирующие метаболические процессы и развитие внутренних органов, обеспечивающие растущий организм биологически до-

ступными веществами. Животноводство является одной из стратегически важных отраслей сельского хозяйства.

Цель исследования. Влияние биологически активных тканевых биостимуляторов на иммунную и гемолитические показатели крови мелкого рогатого скота.

Эксперименты проводились в фермерском хозяйстве при «Научно-исследовательском институте животноводства и птицеводства» Кибрайского района. Телята были разделены на две группы по 10 особей в каждой группе. Если телятам первой группы вводили простой физиологический раствор, то телятам второй группы вводили 0,5% тканевых биостимуляторов, а телятам 3 группы 0,2% тканевых биостимуляторов в течение 30 дней. Проведены антропометрические, физиологические и иммунологические анализы основных показателей. По экспериментальной схеме были сформированы 3 группы, аналогичные приведенным в таблице 1. При отборе животных учитывались возраст (1 месяц) и средняя живая масса (60 кг). Эксперимент длился 30 дней, все контрольные и экспериментальные группы животных получали одинаковые, сбалансированные корма. Каждый теленок получал 0,5 мл раствора в сутки. Отбор образцов крови для иммунологических исследований проводились дважды до начала применения препарата и затем один раз в течение 15 дней и один раз через 30 дней. Результаты проведенных исследований по влиянию нового пептидного биостимулятора-заменителя на относительный состав Т- и В- лимфоцитов в крови молодняка животных представлены в таблице 1.

Эксперимент показал, что у телят группы, которым не вводили тканевый биостимулятор, количество Т- и В- лимфоцитов было значительно ниже нормы, а после введения тканевого биостимулятора их количество достоверно увеличилось. Число лимфоцитов после введения биостимулятора составило 1,5; 2,5 ($p \leq 0,05$) и вырос до 4,1% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольными животными.Содержание Т- лимфоцитов увеличилось с 1,3% до 3,1%. Количество В- лимфоцитов увеличилось на 26,4, то есть на 1,5% ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем, а количество Т- хелперов увеличилось на 17,4, то есть на 1,5% ($p \leq 0,05$) и 0,5% соответственно. Было обнаружено, что количество киллеров- супрессоров во II и III группах резко уменьшилось на 1,6% ($p \leq 0,05$); 2,6% ($p \leq 0,05$) и 2,4% ($p \leq 0,05$) по сравнению с первой группой (таб. №3).

Таблица №3

Показатели количества Т- В- лимфоцитов в тельцах группы, получавшей тканевой биостимулятор

ПОКАЗАТЕЛИ	ГРУППЫ		
	Контроль	**I- ГРУППА**	**II- ГРУППА**
Т – лимфоциты	31,8±4,26	36,5±4,31	30,1±1,25
	30,7±0,48	32,2±0,83	33,2±0,77*
В – лимфоциты	26,6±1,10	26,7±1,50	26,0±0,34
	26,4±0,30	27,9±0,46*	28,1±0,35*(*)
Т- хелперы	15,1±5,77	17,6±2,88	16,2±1,26
	15,8±0,53	14,2±0,22*	13,2±0,22*

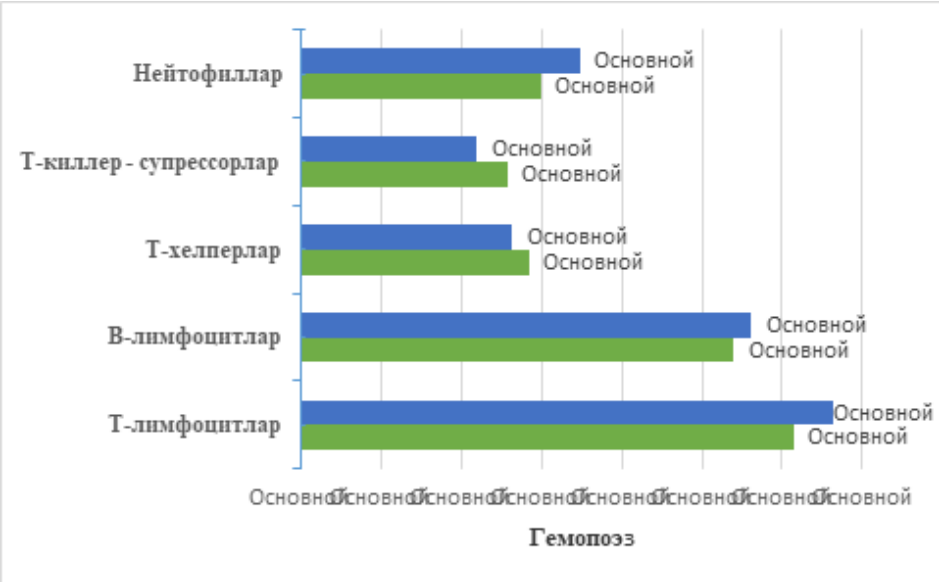
Т- киллер- супрессор	11,1±3,99	12,9±4,39	11,8±0,25
	11,2±0,17	11,8±0,15*	12,7±0,51*
Нейтрофилы	15,4±0,72	17,4±1,48	16,6±1,01
	15,6±0,22	15,5±0,56	17,4±0,44*

Примечание: *в верхней строке- показатели до применения препарата, во втором ряду- после 15- го дня. Уровень достоверности по сравнению с контрольной группой составляет *n≤0,05, по сравнению с началом эксперимента- (*)n≤0,05.*

Полученные результаты показали, что при использовании пептид-связанных биостимуляторов иммунных клеток наблюдается резкое увеличение количества В- лимфоцитов и увеличение количества Т- хелперов в несколько раз по сравнению с контролем, а также сохранение или снижение количества Т-киллер- супрессоров по сравнению с контролем (рис. 4).

Рисунок №4.

Показатели количества Т- В лимфоцитов



Примечание: *** p<0,05; по сравнению с контролем;**

А антропометрические показатели у телят, которым были введены биостимуляторы с пептидными связями в количестве 0,5% и 0,2%, составили от 58 кг до 72 кг, а самый высокий показатель- 84 кг. Эти результаты показали, что тканевые биостимуляторы не только повышают активность клеток иммунной системы, но и приводят к увеличению массы тела.

Иммунная система участвует как одна из центральных систем регуляции гомеостаза, играет важную роль практически во всех патологических и физиологических процессах- эмбриогенезе и возобновлении и воспалении нормальных тканей, защите от инфекции и разрушении мутантных опухолевых клеток, процессах апоптоза. Первичный и вторичный иммунодефицит, инфекционные, аллергические, аутоиммунные, онкологические

заболевания наблюдаются у крупного рогатого скота. Поэтому проблема развития и использования в медицине имеет важное значение в лечении различных биостимуляторов продуктивности и вакцин. Практика показала, что многие средства облегчают или предотвращают заболевания, стресс вызывает иммунодефицит. Изучение и оценка действия вещества из пептидных соединений требует глубокого изучения специфики фармакологической активности в иммунной гемопоэтической системе, состояния иммунной системы животных при их иммунодефиците в различных формах. Целью нашего исследования является оценка эффективности, определены показатели воздействия протеиновых биостимуляторов на крупный рогатый скот у экспериментальных животных.

Эксперименты, проведенные на мелком рогатом скоте (овцах), показали, что под воздействием биологически активных пептид- связанных биостимуляторов влияние на иммунную систему и лейкопоэз в организме значительно изменяется с высокой степенью достоверности. Для эксперимента было отобрано 10 голов мелкого рогатого скота, которые были разделены на 2 группы по 5 голов в каждой. В течение 21 дня животным I группы вводили физиологический раствор для создания стрессового состояния, а овцам II группы вводили пептид-связанные биостимуляторы по 0,5 мл в область шеи один раз в день в виде инъекции. В течение недели их кормили одинаковым кормовым рационом. Полученные результаты представлены в таблице 4 ниже.

Таблица №4.

Гемолитические показатели крови мелкого рогатого скота

№	Показатели	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
		Физиологический раствор		БАД	
		Начало эксперимента	Конец эксперимента	Начало эксперимента	Конец эксперимента
1	2	3	4	5	6
а.	Лейкоциты 10^9/л	20,12±13,10	3,63±0,68	14,94±3,06*	5,22±1,74*
б.	Лимфоциты в %	20,22±5,54	18,73±3,66	15,30±0,81*	25,73±7,04*
в.	Базофилы, эозинофилы и моноциты в %	18,77±5,63	17,73±2,69	10,22±0,50*	15,21±2,16*
г.	Гранулоциты в %	48,12±0,09	60,83±1,66	64,49±1,31*	54,06±7,00*

Примечание: ** p<0,05; по сравнению с контролем;*

Выводы. Результаты вышеуказанных экспериментов показали, что в течение 21 дня действие биостимуляторов с протеиновой связью в лейкоцитах в начале было (20,12±13,10) а в конце уже (3,63±0,68) по сравнению с контрольными животными, у животных, получавших биологически активную добавку (БАД), этот показатель в начале был на уровне (14,94±3,06*) и в конце (5,22±1,74*), *p<0,05. Количество лимфоцитов в начале составляло

(15,30±0,81*), а в конце- (20,73±7,04*) *p<0,05. Таким образом, гемолитические показатели крови мелкого рогатого скота свидетельствуют о том, что количественное увеличение лимфоцитов приводит к функциональным изменениям в иммунной системе и свидетельствует об активации иммунных показателей животных. Активация лимфоцитов приводит к изменениям в клетках иммунной системы. Количественное увеличение Т- В лимфоцитов обеспечивает регуляцию иммунной системы Т- супрессорами, увеличение количества Т- хелперов активирует иммунную систему, а В-лимфоциты приводят к количественному увеличению антител через плазматические клетки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян А.А., Семенов В.Г. Регуляция адаптогенеза молодняка крупного рогатого скота с использованием биогенных препаратов // Мат. III науч.-практ. конф. молодых ученых, аспирантов и студентов «Роль молодых ученых в реализации приоритетного национального проекта «Развитие АПК». - Чебоксары, 2007. - С.32-33.
2. Азизова, М. А. Изучение морфологии и некоторых морфометрических показателей печени у травоядных, плотоядных и всеядных лабораторных животных / М. А. Азизова // Вестник Совета молодых учѐных и специалистов Челябинской области. — 2015. — № 4-1. — С. 3-9.
3. Батырбеков А.А. Стимуляция иммуногенеза и кроветворения синтетическими металлокомплексами: Дисс. …док. мед. наук. -М., 2011, -278 с.
4. Баранников В.Д., Кириллов Н.К., Петров И.В. Развитие и проблемы скотоводства Чувашской Республики. - Чебоксары: Чувашское книжное изд во, 2001. - 491 с. 7.
5. Баймишев, Х. Б. Повышение воспроизводительных качеств высокопродуктивных коров : монография / Х. Б. Баймишев, М. Х. Баймишев, С. П. Еремин. — Самара : СамГАУ, 2020. — 209 с.
6. Басонов О.А., Тайгунов М.Е., Катков А.В., Шишкин А.В. Черно пестрый скот нижегородской селекции. - Нижний Новгород: «Кварц», 2016. - 260 с.
7. Басонов О.А., Шишкина А.В., Шмелева Е.В. Характеристика лактационной деятельности коров черно-пестрой породы разной селекции и генераций в условиях племзавода им. Ленина Нижегородской области // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. - Ульяновск, 2014. - № 4(28). - С.102-105.
8. Басонов, О.А. Молочная продуктивность первотелок голштинской породы разной селекции / О.А. Басонов, Н.П. Шкилев, А.О. Басонова, Н.И. Иванова, С.Г. Арутюнян // Зоотехния. - 2019. - № 10. - С. 6-9.
9. Бельдин, В. Е. Гуминовые кормовые добавки как природная замена антибиотиков / В. Е. Бельдин // Молочное и мясное скотоводство. – 2021. – № 4. – С. 43–46.
10. Бельдин, В. Е. Гуминовые кормовые добавки как природная замена антибиотиков / В. Е. Бельдин // Молочное и мясное скотоводство. – 2021. – № 4. – С. 43–46.
11. Бернет. Ф. Клеточная иммунология - М.: Мир, 1991, - с.321.
12. Бельдин, В. Е. Гуминовые кормовые добавки как природная замена антибиотиков / В. Е. Бельдин // Молочное и мясное скотоводство. – 2021. – № 4. – С. 43–46.
13. Валитов Х.З. Кормовые добавки Reasil humicvet и Reasil humic health на основе гуминовых кислот в рационе телят–молочников / А. И. Фролкин, 90 Х. З. Валитов, А. Т. Варакин, В. А. Корнилова // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2021. – Т. 6. – № 2. –С. 64–70.
14. Валитов, Х. З. Гуминовые кислоты в рационе кормления молодняка крупного рогатого скота / Х. З. Валитов, А. И. Фролкин // Современная ветеринарная наука: теория и практика: Материалы Международной научно практической конференции, посвященной 20–летию факультета ветеринарной медицины Ижевской ГСХА,

15. Востроилов, А.В. Использование бычков молочных пород при производстве говядины в условиях Приднестровья [Текст] / А.В. Востроилов, Л.Н. Сярова // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2020. – № 1. – С. 36–49.

16. Востроилов, А.В. Мясная продуктивность бычков и телочек породы салерс в условиях Центрально-Черноземного региона России [Текст] / А.В. Востроилов, С.В. Саенко // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2020. – № 3 (62). – С. 63–67.

17. Воробьева, Н. В. Мониторинг кормления быков-производителей в ООО «Нижегородское» по племенной работе / Н. В. Воробьева, Н. Е. Глебов // Вестник Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии. — 2017. — № 2. — С. 14-20.

18. Корочкина, Е. А. Клинические и гормональные показатели крови молочных коров в транзитный период/ Е. А. Корочкина, В. В. Никитин// Ветеринария. - №6. - 2022. - С. 45-48.

19. Корочкина, Е. А. Клинический анализ крови молочных коров в поздний сухостойный период как один из маркеров успешной организации транзитного периода / Е. А. Корочкина, В. В. Никитин, В.А. Трушкин // Ветеринария. - 2022. - № 3. - С. 58-61.

РЕЗЮМЕ
ТЎҚИМА БИОСТИМУЛЯТОРИ БИЛАН ИШЛАНГАН МАЙДА ҚОРАМОЛЛАРНИНГ ГЕМОЛИТИК ҚОН ПАРАМЕТРЛАРИ

Жумакулова Гузал Сайфиддин кизи

Узбекистон миллий университети
Guzaljumaqulova0407@gmail.com

Калит сўзлар: *иммунокорректор,пептидлар, ммуностимулятор, иммунитет танқислиги, анемия.*

Кичик шохли қорамоллар қонининг гемолитик параметрлари лимфоцитларнинг миқдорий ўсиши иммунитет тизимидаги функционал ўзгаришларга олиб келишини ва ҳайвонларнинг иммунитет параметрларининг фаоллашишини кўрсатади. Лимфоцитларнинг фаоллашиши иммунитет тизимининг ҳужайраларида ўзгаришларга олиб келади. Т-В лимфоцитларининг миқдорий ўсиши Т-супрессорлар томонидан иммунитет тизимини тартибга солишни таъминлайди, Т-ёрдамчилар сонининг кўпайиши иммунитет тизимини фаоллаштиради ва В-лимфоцитлар плазма ҳужайралари орқали антитаналарнинг миқдорий ўсишига олиб келади.

RESUME
HEMOLYTIC BLOOD PARAMETERS OF SMALL CATTLE TREATED WITH A TISSUE BIOSTIMULATOR

Jumaqulova Guzal Sayfiddin qizi

National University of Uzbekistan.
Guzaljumaqulova0407@gmail.com

Key words: immunocorrector, peptides, immunostimulator, immunodeficiency, anemia.

Hemolytic parameters of the blood of small cattle indicate that a quantitative increase in lymphocytes leads to functional changes in the immune system and indicates the activation of immune parameters of animals. Activation of lymphocytes leads to changes in the cells of the immune system. A quantitative increase in T-B lymphocytes ensures the regulation of the immune system by T-suppressors, an increase in the number of T-helpers activates the immune system, and B-lymphocytes lead to a quantitative increase in antibodies through plasma cells.

УДК: 618.177-008.6:616-092.4:577.27

РЕПРОДУКТИВ ТИЗИМ МИКРОБИОТАСИ ДИСБИОЗИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ЦИТОКИНЛАР ПРОФИЛИ

Жураева Айнура Жанабаевна, Шукуров Фархад Ишкулович, Насриддинова Гулхаё Баходировна

Тошкент давлат тиббиёт университети
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *бепуштлик, репродуктив тизим, микробиота дисбиози, цитокинлар, IL-6, IL-10.*

Кириш. Бепуштлик репродуктив ёшдаги аёлларда долзарб клиник ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Репродуктив тизим микробиотаси дисбиози ва цитокинлар профилидаги ўзгаришлар бепуштлик патогенезида муҳим аҳамиятга эга.

Мақсад. Репродуктив тизим микробиотаси дисбиози билан боғлиқ бепушт аёлларда цитокинлар профили (IL-6 ва IL-10)ни баҳолаш ва уларнинг микробиота ўзгаришлари билан боғлиқлигини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар. 2022–2024 йилларда Тошкент давлат тиббиёт университетида олиб борилган проспектив тадқиқотга 120 нафар аёл (20–40 ёш) жалб этилди. Улар тўрт гуруҳга ажратилди: I – қин-цервикал дисбиоз (n=30), II – эндометрий-най дисбиоз (n=30), III – тухумдон дисбиози (n=30), IV – соғлом таққослаш гуруҳи (n=30). Микробиота 16S rRNA секвенирлаш орқали, цитокинлар (IL-6, IL-10) эса ELISA усули билан баҳоланди.

Натижалар. I–III гуруҳларда IL-6 даражалари сезиларли ошган (34,6–51,3 пг/мл; p<0,001), IL-10 кўрсаткичлари эса пасайган (10,4–15,2 пг/мл; p<0,01) ҳолда қайд этилди. Соғлом гуруҳда IL-6 12–13 пг/мл, IL-10 эса 28–30 пг/мл атрофида сақланди. IL-6/IL-10 нисбати дисбиоз даражасига мутаносиб равишда 2,3–4,9 баравар ошди (p<0,001). ROC таҳлилда IL-6/IL-10 нисбати энг юқори прогностик аҳамиятга эга кўрсаткич сифатида аниқланди (AUC=0,91).

Хулоса. Микробиота дисбиози билан боғлиқ бепуштликда цитокинлар профили сезиларли ўзгариб, яллиғланиш ва иммуномувозанат бузилишини тасдиқлади. IL-6/IL-10 нисбати клиник прогноз ва индивидуал терапияни танлашда муҳим биомаркер ҳисобланади.

Кириш. Бепуштлик репродуктив ёшдаги аёлларда долзарб клиник ва ижтимоий муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунё бўйича жуфтликларнинг 15% турли шаклдаги фертиллик бузилишларига дуч келади, уларнинг 40–50%и аёллар саломатлиги билан боғлиқ омиллар ҳиссасига тўғри келади [1]. Аёлларда бепуштликнинг асосий сабаблари сифатида овулятор дисфункция, эндометриал рецептивлик

бузилиши, най-перитонеал омиллар ва эндокрин-иммунологик дисбаланс кўрсатилади [2,3]. Сўнгги йилларда аёллар репродуктив тизим микробиотасининг ҳолати ва унинг фертилликка таъсирига оид тадқиқотлар жадал ривожланмоқда. Илгари асосий эътибор қин микробиотасига қаратилган бўлса, ҳозирги тадқиқотлар цервикал канал, эндометрий, бачадон найлари ва тухумдон микробиотаси ҳам репродуктив саломатлик ва ҳомиладорлик муваффақиятида муҳим ўрин тутишини кўрсатмоқда [4,5]. Нормобиоз ҳолатида Lactobacillus spp. доминантлиги қўшимча ҳимоячи иммун-механизмлар билан уйғун бўлиб, инфекцияга қарши барьер вазифасини бажаради. Дисбиоз ҳолатида эса Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella spp. каби шартли патоген турлар устунлик қилиб, яллиғланиш реакцияларини кучайтиради [6,7]. Цитокинлар микробиота дисбиози билан боғлиқ иммунологик ўзгаришларни баҳолашда асосий биомаркерлардан ҳисобланади. Яллиғланиш медиатори сифатида IL-6 инфекция ва дисбиоз шароитида кўпаяди, бу эса эндометрийда сурункали субклиник яллиғланиш, рецептивликнинг пасайиши ва имплантация самарадорлигининг тушиб кетишига олиб келади [8–10]. Шу билан бирга, IL-10 яллиғланишга қарши цитокин сифатида маҳаллий иммуномувозанатни таъминлайди, унинг пасайиши дисбиоз ва бепуштликнинг патогенетик звеноси сифатида қаралмоқда [11,12]. Тухумдонлар микробиотасини ўрганишга қаратилган олиб борилган янги тадқиқотлар тухумдон фолликула суюқлигидаги бактериялар колонизацияси фолликулогенез ва овуляция жараёнига тўғридан-тўғри таъсир қилишини тасдиқлади [13]. Бу ҳолатда цитокинлар профили хусусан IL-6 ортиши ва IL-10 пасайиши овариал захира камайиши ва фолликул сифатининг ёмонлашиши билан уйғун экани аниқланган [14].

Шунингдек, қатор клиник ишларда эндометрий ва бачадон найи микробиотасидаги дисбиоз лютеал фазада прогестерон етишмовчилиги ва юқори яллиғланиш цитокинлари концентрацияси билан боғлиқлиги қайд этилган [15,16]. Бу жараёнлар эндометрий рецептивлигининг сусайиши ва ҳомиладорлик муваффақиятининг пасайиши билан узвий боғлиқдир.

Умуман, дисбиоз локализацияси тухумдонга яқинлашган сари цитокинлар профили кескин ўзгаради: IL-6 даражалари ошиб, IL-10 кўрсаткичи пасаяди, бу эса яллиғланиш ва иммунорегуляция дисбалансини кучайтиради [17–20]. Шу боис, репродуктив тизим микробиотаси ва цитокинлар ўзаро боғлиқлигини ўрганиш бепуштлик патогенезини чуқурроқ англаш ҳамда янги биомаркерлар асосида клиник-прогностик моделлар ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқот мақсади репродуктив тизим микробиотаси дисбиози билан боғлиқ бепушт аёлларда цитокинлар профилини аниқлаш ва уларнинг микробиота таркибий ўзгаришлари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Ушбу проспектив-кесишма тадқиқот 2022–2024 йиллар давомида Тошкент давлат тиббиёт университети гинекология клиникасида амалга оширилди. Жами 120 нафар репродуктив ёшдаги (20–40 ёш) бепушт аёл тадқиқотга жалб этилди. Тадқиқотга киритиш

мезонларига 18–40 ёшда бўлиш, камида 12 ой мобайнида ҳимояланмаган жинсий ҳаёт давомида ҳомиладорликка эриша олмаслик ҳамда клиник ва лаборатор жиҳатдан тасдиқланган бепуштлик ҳолатлари киритилди. Тадқиқотдан чиқариш мезонларига эса яқинда антибиотик ёки гормонал терапия қабул қилган аёллар, жинсий йўл орқали юқадиган инфекцияларга чалинганлар, шунингдек оғир соматик ёки онкологик касалликлари бор беморлар киритилди. Барча иштирокчилар микробиота текширилган анатомик таркибий соҳасига мувофиқ тўрт тоифага ажратилди: I гуруҳ – қин ва цервикал канал микробиотаси дисбиози аниқланган аёллар (n=30), II гуруҳ – эндометрий ва бачадон найлари микробиотаси дисбиози қайд этилган аёллар (n=30), III гуруҳ – тухумдон микробиотаси дисбиози аниқланган аёллар (n=30) ҳамда таққослаш гуруҳи – клиник ва лаборатор жиҳатдан дисбиоз белгилари кузатилмаган соғлом аёллар (n=30). Микробиологик таҳлиллар учун қин, цервикал канал, эндометрий, бачадон найлари ва тухумдон тўқималари ёки суюқлиги намуналари олинди ва уларда микробиота таркиби 16S rRNA секвенирлаш усулида баҳоланди. Иммунологик таҳлиллар жараёнида яллиғланиш ва иммунорегулятор цитокинлар (IL-6 ва IL-10) миқдорлари ELISA усули ёрдамида аниқланди. Шунингдек, иштирокчиларнинг гинекологик анамнези, ҳайз цикли хусусиятлари, гормонал кўрсаткичлари ва умумий репродуктив статусти комплекс баҳоланди. Барча маълумотлар SPSS 26.0 дастури орқали ишланди; нормал тақсимот Колмогоров–Смирнов тестида текширилди, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар Student t-тести ва χ^2-тест ёрдамида баҳоланди, корреляцион таҳлил эса Пирсон коэффициенти асосида амалга оширилди. Натижалар ўртача қиймат ва стандарт хатолик кўринишида (M ± m) тақдим этилди, аҳамият даражаси $p<0,05$ деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва унинг мухокамаси. Мазкур иммунологик тадқиқотда асосий маркерлар сифатида яллиғланиш медиатори IL-6 ва иммунорегулятор IL-10 миқдорлари локал биоматериалларда (қин ва цервикал канал секрети, эндометрий ва найлар секрети ҳамда тухумдон биопсия супернатантлари) баҳоланди. Тадқиқот натижаларга кўра, I гуруҳда қин ва цервикал канал секретларида IL-6 даражаси ўртача 34,6 ± 2,8 пг/мл ни ташкил этиб, таққослаш гуруҳидаги (12,4 ± 1,2 пг/мл) кўрсаткичга нисбатан қарийб уч баравар юқори эканлиги аниқланди ($p<0,001$). IL-10 миқдори эса аксинча, таққослаш гурухидагидан (28,9 ± 2,1 пг/мл) сезиларли паст — 15,2 ± 1,6 пг/мл даражада бўлди ($p<0,01$). Бу ҳолат қин дисбиози фонида яллиғланиш фаоллиги ошгани, яллиғланишга қарши потенциал эса сусайганини тасдиқлади.

II гуруҳ аёлларида цитокин ўзгаришлари янада кескин намоён бўлди. Эндометрий секретида IL-6 даражаси ўртача 42,7 ± 3,1 пг/мл бўлиб, таққослаш гурухига (13,5 ± 1,4 пг/мл) нисбатан тўрт бараварга яқин юқори эканлиги аниқланди ($p<0,001$). IL-10 эса аксинча, нормобиоздаги 30,2 ± 2,3 пг/мл дан сезиларли даражада паст — 12,8 ± 1,5 пг/мл ни ташкил этди ($p<0,001$). Бу ўзгаришлар эндометрийдаги микробиота дисбиози яллиғланиш жараёнини кучайтириб, рецептивликка салбий таъсир кўрсатиши мумкинлигини тасдиқлади.

III гуруҳ аёлларида цитокин про-

фили энг кескин ўзгаргани кузатилди. Тухумдон биопсияларида IL-6 миқдори ўртача 51,3 ± 3,6 пг/мл бўлиб, таққослаш гурухи 11,8 ± 1,3 пг/мл кўрсаткичидан беш баравар юқори эканлиги аниқланди (p<0,001). Шу билан бирга IL-10 миқдори энг паст даражада — 10,4 ± 1,2 пг/мл бўлиб, таққослаш гурухи (29,5 ± 2,0 пг/мл) кўрсаткичдан уч баробар камайгани қайд этилди (p<0,001). Бу маълумотлар тухумдон стромасида сурункали субклиник яллиғланишнинг кучайгани ва иммунорегуляция механизмлари издан чиққанини тасдиқлади (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда цитокинлар профилининг ҳолати, M± m

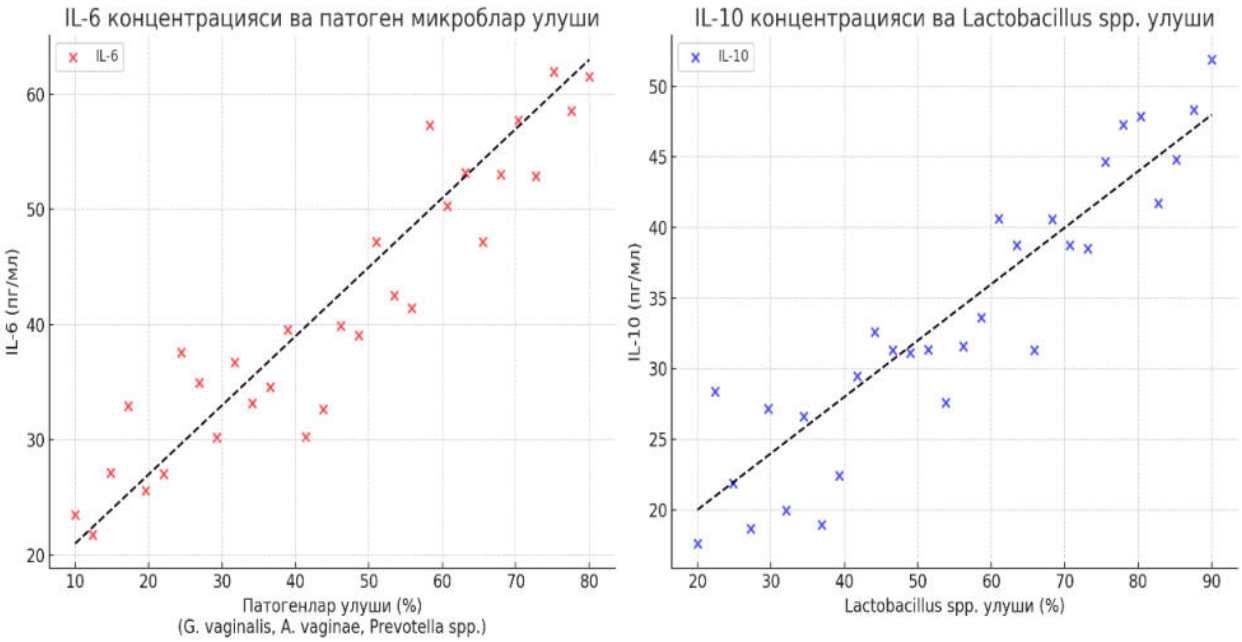
Гуруҳлар	IL-6 (**пг**/мл)	IL-10 (**пг**/мл)	P
I гуруҳ. n=30	34,6 ± 2,8	15,2 ± 1,6	*** (IL-6↑); ** (IL-10↓)
II гуруҳ . n=30	42,7 ± 3,1	12,8 ± 1,5	*** (IL-6↑); *** (IL-10↓)
III гуруҳ . n=30	51,3 ± 3,6	10,4 ± 1,2	*** (IL-6↑); *** (IL-10↓)
Таққослаш гуруҳи. n=30	12,4–13,5	28–30	0

Изоҳ: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; таққослаш гуруҳига нисбатан ишончли фарқли

Таққослш гуруҳида барча аёлларда IL-6 миқдори меъёр доирасида — 12,4–13,5 пг/мл атрофида бўлиб, IL-10 даражалари эса 28–30 пг/мл кўрсаткичларда сақланди. Бу ҳолат нормобиозда яллиғланиш жараёнлари чекланган ва иммунологик гомеостаз барқарор эканлигини тасдиқлади.

Қоррелляцион таҳлил натижалари иммунологик кўрсаткичлар билан микробиота таркибий ўзгаришлари ўртасидаги патогенетик боғлиқликни янада яққол очиб берди. Хусусан, IL-6 миқдори қин, эндометрий ва тухумдон секретларида патоген микроблар (Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Prevotella spp. ва бошқалар) улуши билан кучли мусбат корреляцияга эга эканлиги аниқланди (r=0,56; p<0,01). Бу ҳолат дисбиоз даражаси ортиши билан бирга IL-6 яллиғланиш цитокини ҳам юқори даражада индукцияланишини ва маҳаллий яллиғланиш муҳитининг шаклланишини кўрсатади. Шу билан бирга, IL-6 даражаси овуляция ва фолликулогенез мезонлари (эндометрий қалинлиги, АФС) билан салбий корреляцияга эга бўлиб, репродуктив функциянинг сусайишига биомаркер сифатида хизмат қилиши мумкинлиги аниқланди.

IL-10 кўрсаткичи аксинча, ҳимоячи Lactobacillus spp. улуши билан ишончли мусбат боғлиқликка эга бўлди (r=0,49; p<0,05). Бу ҳолат нормобиоз сақланиб турган шароитда IL-10 яллиғланишга қарши таъсир кўрсатиб, локал иммуномувозанатни таъминлашини кўрсатади (1-расм).



1-расм. **Тадқиқотга киритилган аёлларда цитокинлар билан микробиота кўрсатикичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

IL-10 пастлаб кетган ҳолатларда эса Lactobacillus spp. даражаси кескин камайгани ва патоген турлар кўпайгани қайд этилди, бу эса эндометрий рецептивлигининг бузилиши, эмбрион имплантацияси учун номусоид муҳит пайдо бўлишига олиб келиши мумкин.

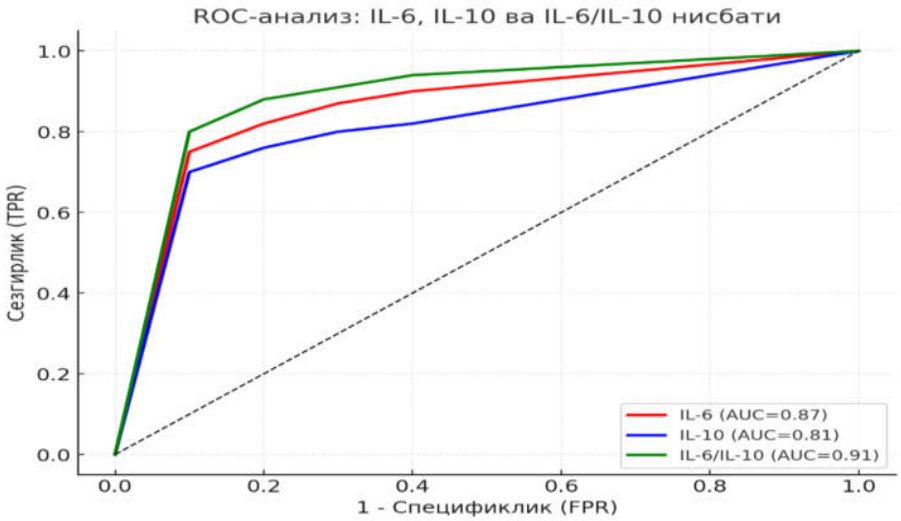
Энг муҳим кўрсаткич сифатида IL-6/IL-10 нисбати таҳлил қилинди. Бу нисбат соғлом таққослаш гуруҳида 0,6–0,8 атрофида бўлган бўлса, дисбиоз гуруҳларида кескин ошиши қайд этилди: I гуруҳда 2,3 баравар (1,5 ± 0,2), II гуруҳда 3,4 баравар (2,1 ± 0,3), III гуруҳда эса 4,9 бараваргача (2,9 ± 0,4) юқори бўлди ($p<0,001$). Бу натижалар дисбиоз чуқурлашган сари яллиғланиш цитокини (IL-6) ва яллиғланишни чекловчи цитокинлар (IL-10) ўртасидаги дисбаланс кучайишини тасдиқлади.

Статистик таҳлиллар шуни тасдиқладики, IL-6/IL-10 нисбати микробиота дисбиози даражаси билан яқин боғлиқликда бўлиб, клиник аҳамиятга эга биомаркер сифатида ажралиб турди. Масалан, тухумдон микробиотаси дисбиози аниқланган аёлларда IL-6/IL-10 нисбати энг юқори бўлиб, бу ҳолат тухумдон тўқимасида яллиғланишнинг давомий ва узоқ муддатли жараён билан кечишини тасдиқлади. Шу билан бирга, эндометрий дисбиози бўлган II гуруҳда IL-6/IL-10 нисбатининг ошиши тўғридан-тўғри рецептивликнинг пасайиши ва имплантация муваффақиятининг пастлиги билан боғлиқлиги аниқланди.

Умумий хулоса қилиб айтганда, корреляцион таҳлил натижалари IL-6 ортиши дисбиоз даражасининг объектив кўрсаткичи, IL-10 пасайиши эса ҳимоячи микрофлора йўқолишининг маркери сифатида хизмат қилишини кўрсатди. IL-6/IL-10 нисбати эса яллиғланиш ва иммуномувозанат бузилишининг интеграл индикатори сифатида репродуктив тизим микробиотаси билан боғлиқ бепуштликда

энг юқори прогностик аҳамиятга эга кўрсаткич эканлиги билан ажралиб турди.

Цитокинлар даражасининг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида ROC-анализ ўтказилди. Натижаларга кўра, IL-6 миқдори микробиота дисбиози билан боғлиқ бепуштликни прогнозлашда юқори сезгирлик ва спецификликка эга эканлиги аниқланди (AUC = 0,87; 95% CI: 0,79–0,92; p<0,001). Cut-off қиймати ≥25 пг/мл бўлганда, сезгирлик 82,5% ва спецификлик 80,0% ни ташкил этди. IL-10 кўрсаткичи эса тескари прогностик аҳамиятга эга бўлиб, унинг AUC қиймати 0,81 (95% CI: 0,72–0,88; p<0,001) ни ташкил қилди. Cut-off қиймати ≤18 пг/мл бўлганда, сезгирлик 76,3% ва спецификлик 78,5% экани аниқланди. Энг юқори прогностик қиймат IL-6/IL-10 нисбатида кузатилди: AUC = 0,91 (95% CI: 0,85–0,96; p<0,001) бўлиб, Cut-off ≥2,0 ҳолатида сезгирлик 88,0% ва спецификлик 86,7% га етди (2-расм).



2-расм. **Микробиота дисбиози билан боғлиқ бепуштликни прогнозлашда цитокинлар ROC-анализи**

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, IL-6 ва IL-10 даражалари ҳамда уларнинг нисбати репродуктив тизим микробиотаси дисбиози билан боғлиқ бепуштликда яллиғланиш жараёни ва эндометрий рецептивлиги бузилишини эрта аниқлашда ишончли биомаркер ҳисобланади. Айниқса, IL-6/IL-10 нисбати энг юқори прогностик аҳамиятга эга кўрсаткич сифатида ажралиб турди. Бу маркер микробиота билан боғлиқ репродуктив дисфункцияни прогнозлаш ва индивидуал терапия тактикасида қўлланилиши мумкин.

Ушбу маълумотлар микробиота дисбиози фонида цитокин профилининг сезиларли ўзгариши, яллиғланиш ва иммун баланс бузилишининг репродуктив натижаларга бевосита таъсир кўрсатишини илмий жиҳатдан асослаб берди.

Хулоса. Тадқиқот натижаларига кўра, репродуктив тизим микробиотаси дисбиози билан боғлиқ бепушт аёлларда яллиғланиш цитокини IL-6 даражалари кескин ошиб, яллиғланишга қарши цитокин IL-10 пасайиши аниқланди (p<0,001). Энг муҳим интеграл кўрсаткич сифатида IL-6/

IL-10 нисбати соғлом аёлларга нисбатан 2,3–4,9 баравар юқори бўлди. ROC-таҳлилда IL-6/IL-10 нисбати энг ишончли биомаркер сифатида қайд этилди (AUC=0,91). Шу боис, цитокинлар профили ва айниқса IL-6/IL-10 нисбати бепуштлик патогенезини баҳолаш ва клиник прогнозлаш моделларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга кўрсаткич ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Радзинский В.Е., Буянова С.Н., Овсянникова Т.В. Репродуктивное здоровье женщины и микробиоценоз. *Акушерство и гинекология*. 2019; (7):12–18.
2. Сидельникова В.М., Марченко Л.А. Нарушения фертильности: роль микробиоты половых путей. *Гинекология*. 2020;22(4):45–52.
3. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Эндометриальный фактор бесплодия: роль микробиоты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(5):421–429.
4. Юдина Н.И., Гомберг М.А. Микробиота матки и исходы ЭКО. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(6):29–34.
5. Чубакова О.В., Юсупова А.Ш. Влияние дисбиоза влагалища на исходы беременности. *Акушерство и гинекология*. 2022; (3):39–45.
6. Гайдарова А.Ю., Краснопольский В.И. Современные представления о патогенезе женского бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2021;27(3):7–13.
7. Savelyeva G.M., Shmakov R.G. Reproductive losses and endocrine disorders. *Russian Medical Journal*. 2019;25(1):15–20.
8. Serov V.N., Dobrokhotova Yu.E. Female infertility: modern views on pathogenesis and diagnosis. *Problems of Reproduction*. 2018;24(2):14–20.
9. Franasiak J.M., Scott R.T. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2022;118(4):678–686.
10. Chen C., Song X., Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2019;10:3937.
11. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703.
12. Koedooder R., Singer M., Schoenmakers S., et al. The vaginal microbiome as a predictor for IVF outcome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2019;34(6):1042–1054.
13. Campisciano G., Zanotta N., Licastro D., et al. Evidence for bacterial colonization of the ovarian follicle. *Hum Reprod*. 2022;37(3):585–596.
14. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., et al. How uterine microbiota might be responsible for a receptive endometrium. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):393–415.
15. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility and endometritis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):251–257.
16. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva: WHO; 2023.
17. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393–406.
18. Li T., Liu Y., Zhang H., et al. Altered cytokine profiles and reproductive failure in women with endometrial microbiota dysbiosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18:79.
19. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., et al. Microbiota and cytokine alterations in chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2018; 110(5):1039–1046.
20. Kyono K., Hashimoto T., Nagai Y., et al. Endometrial microbiota and implantation outcome in infertile women: a pilot study. *Reprod Med Biol*. 2019; 18(3):236–246.

РЕЗЮМЕ
ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ДИСБИОЗОМ МИКРОБИОТЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Жураева Айнура Жанабаевна,
Шукуров Фархад Ишкулович,
Насриддинова Гулхаё Баходировна

Ташкентский государственный медицинский университет
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *бесплодие, репродуктивная система, дисбиоз микробиоты, цитокины, IL-6, IL-10.*

Бесплодие у женщин репродуктивного возраста является актуальной медицинской и социальной проблемой. Дисбиоз микробиоты и изменения цитокинового профиля играют ключевую роль в патогенезе репродуктивных нарушений. Оценить профиль цитокинов (IL-6 и IL-10) у женщин с бесплодием, связанным с дисбиозом микробиоты репродуктивной системы, и выявить их взаимосвязь с микробиологическими изменениями.

Проспективное исследование проведено в 2022–2024 гг. на базе Ташкентского государственного медицинского университета. Включено 120 женщин (20–40 лет), разделённых на 4 группы: I – вагинально-цервикальный дисбиоз (n=30), II – эндометриально-тубарный дисбиоз (n=30), III – яичниковый дисбиоз (n=30), IV – контрольная группа (n=30). Микробиота оценивалась методом 16S rRNA секвенирования, уровни цитокинов (IL-6, IL-10) определялись с помощью ELISA.

У пациенток с дисбиозом уровни IL-6 значительно повышены (34,6–51,3 пг/мл; p<0,001), IL-10 – снижены (10,4–15,2 пг/мл; p<0,01), тогда как в контроле показатели составили IL-6 – 12–13 пг/мл, IL-10 – 28–30 пг/мл. Индекс IL-6/IL-10 увеличивался пропорционально выраженности дисбиоза (в 2,3–4,9 раза; p<0,001). ROC-анализ показал наибольшую прогностическую ценность IL-6/IL-10 (AUC=0,91).

У женщин с бесплодием, ассоциированным с дисбиозом микробиоты, профиль цитокинов существенно изменён. Индекс IL-6/IL-10 является наиболее значимым биомаркером для прогноза и персонализации терапии.

SUMMARY
CYTOKINE PROFILE IN INFERTILE WOMEN ASSOCIATED WITH REPRODUCTIVE TRACT MICROBIOTA DYSBIOSIS

Juraeva Aynura Zhanabaevna,
Shukurov Farhad Ishkulovich,
Nasriddinova Gulkhayo Bakhodirovna

Tashkent State Medical University
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *infertility, reproductive system, microbiota dysbiosis, cytokines, IL-6, IL-10.*

Infertility in reproductive-aged women is a pressing clinical and social issue. Dysbiosis of the reproductive tract microbiota and alterations in cytokine profiles are key contributors to the pathogenesis of infertility.

To assess cytokine profiles (IL-6 and IL-10) in infertile women with microbiota dysbiosis of the reproductive system and to determine their association with microbial alterations.

This prospective cross-sectional study was conducted at Tashkent State Medical University (2022–2024). A total of 120 women (aged 20–40 years) were enrolled and divided into four groups: Group I – vaginal–cervical dysbiosis (n=30), Group II – endometrial–tubal dysbiosis (n=30), Group III – ovarian dysbiosis (n=30), and Group IV – healthy controls (n=30). Microbiota composition was analyzed by 16S rRNA sequencing, and cytokine levels (IL-6, IL-10) were measured using ELISA.

IL-6 levels were significantly elevated in dysbiosis groups (34.6–51.3 pg/mL; p<0.001), while IL-10 levels were reduced (10.4–15.2 pg/mL; p<0.01), compared to controls (IL-6: 12–13 pg/mL; IL-10: 28–30 pg/mL). The IL-6/IL-10 ratio increased proportionally with the severity of dysbiosis (2.3–4.9-fold; p<0.001). ROC analysis identified IL-6/IL-10 as the most reliable biomarker (AUC=0.91) for predicting infertility associated with dysbiosis.

In infertile women with reproductive tract microbiota dysbiosis, cytokine profiles are significantly altered, indicating inflammation and impaired immune balance. The IL-6/IL-10 ratio is the most valuable biomarker for prognosis and personalized treatment strategies.

UDK. 612.342.4+577.122.2

QO'RG'OSHINLI INTOKSIKATSIYA TA'SIRIDA YUZAGA KELGAN HAZMDAGI AYRIM FERMENTLAR DISFUNKTSIYASINI TEKSHIRISH VA KORRESIYALASH

Karimova Iroda Ibrohimjonovna, Nazarova Dilbar Tolmas qizi, Hamraliyeva Iroda Abduvohid qizi

O'zbekiston Milliy unversiteti
iro.fiziology@gmail.com

Kalit so'zlar: *qo'rg'oshinli intoksikatsiya, qandli diabet, hazm fermentlari, disfunktsiya, korrektsiya.*

Inson organizmida oziq moddalar almashinuvining samarali amalga oshishi hazm fermentlari faoliyatiga bevosita bog'liqdir. Fermentlar faoliyatining buzilishi oqibatida uglevod, oqsil va yog'larning parchalanishi sekinlashadi, bu esa umumiy metabolizm jarayonida jiddiy muammolarni keltirib chiqaradi. Shu sababli fermentativ disfunktsiyalarni o'rganish klinik tibbiyotda dolzarb masalalardan biri hisoblanadi. Ekologik muhitda keng tarqalgan toksikantlardan biri bu – qo'rg'oshin hisoblanadi. Qo'rg'oshin moddalari uzoq muddat ta'sir qilganda organizmda turli patologik o'zgarishlar, jumladan, oshqozon osti bezi fermentlari faoliyatida pasayish kuzatilishi aniqlangan. Masalan, bir tadqiqotda uzoq muddat qo'rg'oshinga duchor bo'lgan ishchilarda pankreasning ekzokrin va endokrin funksiyalari susaygani qayd etilgan [1].

Qandli diabet ham dunyo miqyosida keng tarqalgan metabolik kasalliklardan bo'lib, unda hazm fermentlari faoliyatida qo'shimcha buzilishlar kuzatiladi. Diabet fonida qo'rg'oshinning salbiy ta'siri yanada kuchayib, ovqat hazm qilish jarayonida chuqur disfunktsiyalarni yuzaga keltiradi.

Olib borilgan tajribalarda 448 ta o'rta va keksa yoshdagi erkaklar o'rtasida qo'rg'oshin darajasini ortishi fonida qandli diabet, gipertoniya va buyraklar funksiyasida o'zgarishlar ko'rib chiqilgan. Unga ko'ra qo'rg'oshin darajasi eng past bo'lgan kvartillarning o'rta nuqtalarida uni miqdorini 9-34 mik/g ga oshirilganda axoli o'rtasida qandli diabetni ko'tarilish tezligi diabetga chalinmaganlarga nisbatan 17,6 barobarga oshganligi aniqlangan. Undan tashqari qo'rg'oshin miqdorini ortishi natijasida gipertenziv holatni xam ortishi, ayniqsa yoshi keksalarda buyrak funksiyasidagi etishmovchiliklar aniq namoyon bo'lgan [2].

Yevropa va Shimoliy Amerikada o'tkazilgan 13 ta tadqiqotni (2-tip diabet bo'yicha 8 ta, 1-tip diabet bo'yicha 2 ta, xomiladorlarda qandli diabet 3 ta) o'z ichiga oladi. Olingan natijalarga ko'ra xavoning ifloslanishi bilan 2-tip diabet o'rtasida ijobiy bog'liqlik borligini ko'rsatadi. Ushbu tadqiqotni tashqi va ichki xavosini ifloslanish darajalari yuqori bo'lgan mamlakatlarda kengaytirishni taqozo etadi [3].

Qo'rg'oshin (Pb) yuqori dozada endokrin tizimni buzuvchi kimyoviy element hisoblanadi. Biroq, olib borilgan

bir nechta tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, qo'rg'oshinni past darajasi ham qon plazmasidagi glyukozaga ta'siri aniqlangan [4].

Qo'rg'oshin nafaqat diabetni kelib chiqishida balki boshqa patologik holatlarga ham olib keladi. Masalan reproduktiv yoshdagi 5-20% ayollar o'rtasida tarqalgan polikistik tuxum sindromi (PTS) jiddiy muammoli kasallik bo'lib, uni kelib chiqishida qo'rg'oshin, simob, mishyak, bor va kadmiyni (Pb, Hg, As, Ba, Cd) ta'siri bormi degan savolga aniqlik kiritish maqsadida tajriba o'tkazilgan. Unga ko'ra PTS bilan kasallangan 369 ta ayol va 441 ta sog'lom ayol ishtirok etgan. Ayollarni xayz ko'rish kunini 2 yoki 3-kunida yoki vaginal qon ketishda dori qabul qilish bekor qilingandan keyin, och qoringa qon namunalari olinib bazal jinsiy gormonlar darajasi, glyukoza va insulin miqdori o'lchangan. Qondagi Pb, Hg, As, Ba yoki Cd ni darajalarining PTS xavfi bilan bog'liqligini baholash uchun shartsiz logistik regressiya modellari ishlatilgan. Bayes yadrosi mashinasi yordamida Pb, Hg, As, Ba yoki Cd ni PTS xavfiga qo'shma ta'sirini baholash va qaysi metall yoki metallarning assotsiyatsiyaga ko'proq hissa qo''shganligini baholash uchun ishlatilgan. Olingan natijalarga ko'ra bir nechta toksik metallar Pb, Hg, As, Ba yoki Cd ni ta'sir qilishi natijasida PTS xavfi o'rtasida ijobiy bog'liqlikni ko'rsatadi. Ayniqsa unga As va Pb asosiy hissa qo'shgan bo'lib, ular bitta agent yoki metall aralashmasi sifatida baholangan [5].

Shunday qilib, qo'rg'oshinli intoksikatsiya va qandli diabet sharoitida hazm fermentlari faoliyatidagi o'zgarishlarni va ularni korrektsiyalash imkoniyatlarini o'rganish nazariy va amaliy jihatdan katta ahamiyatga ega. Ushbu masalaning o'rganilishi kelgusida klinik amaliyotda patogenetik davolash usullarini yanada takomillashtirish uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

Mavzuning o'rganilganlik darajasi. Havoning ifloslanishi natijasida diabet kasalligini axoli o'rtasida ko'payishi uchun eng asosiy xavf omillaridan biri bo'lib, epidemiologik olingan dalillar shuni ko'rsatadiki havoning ifloslanishi va diabet o'rtasidagi bog'liqlik borligi aniqlangan [6]. Milliy Ekspertiza Tadqiqoti Hujayra va Oziqlantirish (METHO) institutida olib borilgan tadqiqotlarga ko'ra kattalar qonidagi Pb darajasi va giperlipidemiya o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilgan. Yakuniy tahlillarga ko'ra 1999 yildan to 2018 yilgacha bo'lgan davrda METHO da jami 43 196 nafar ishtirokchi kiritilgan bo'lib, giperlipidemiya holati milliy xolesterin ta'lim dasturi ko'rsatmalari asosida aniqlangan. Qondagi bog'langan Pb darajasi induktiv ravishda plazmaga bog'langan massa spektrometriyasi yordamida baholanganda giperlipidemiya bilan sezilarli darajada bog'liq ekanligi aniqlangan [7].

Tadqiqotning maqsadi. Qo'rg'oshinli intoksikatsiyada hazmdagi ayrim fermentlarning disfunktsiyasi hamda ularni korrektsiyalashdan iborat.

Tadqiqotning materiali va usullari. Tajriba uchun ajratilgan kalamushlar guruhlarga ajratildi: I guruh – nazorat (n=7), II guruh – tajriba (0,05 mg/kg qo'rg'oshin tuzi va yog'li dieta bilan 28 xafta boqildi, n=7). Qo'rg'oshin tuzi va yog'li dieta bilan diabet chaqirilgan kalamushlardan har kunda qon olinib, glyukoza miqdori aniqlab borildi, glyukoza ko'rsatgichi 160-250 mg % dan ortiq bo'lgan kalamushlar keyingi bosqich tajribalarga olindi. Hayvonlar ertalab soat 8-10 oralig'ida ovqat berilmasdan dekapitatsiya usulida jonsizlantiriladi. Jonsizlantirilgan hayvonlarning qorin qismi zudlik bilan ochilib ingichka ichagi ajratilib muzli suv to'ldirilgan idish ustidagi

oynaga qo'yiladi va tajribalar uchun ishlatiladi. Ingichka ichak fermentlaridan laktaza, saxaraza va maltazaning faolligi glyukozooksidaza usuli yordamida aniqlanib, qo'rg'oshinli intoksikatsiya natijasida yuzaga kelgan diabetik xolat ularning faol markazlariga ta'siri o'rganildi. Olingan natijalar statistik tahlildan o'tkazilib, avvalgi ilmiy ma'lumotlar bilan qiyosiy tahlil qilindi.

Tadqiqot natijalari va muhokamasi. Olib borilgan kuzatuv va adabiyotlar tahlili natijasida qo'rg'oshinli intoksikatsiya va qandli diabetda hazm fermentlari faoliyatida sezilarli o'zgarishlar kuzatilishi aniqlandi. Bunday holat uglevod parchalanishining sekinlashuviga, oqibatda esa ichakda dispeptik buzilishlarning kuchayishiga sabab bo'ladi. Tadqiqot davomida shuningdek, qo'rg'oshin ionlari fermentlarning faol markazlariga bog'lanishi natijasida ularning substratga ta'sir etish qobiliyati zaiflashishi kuzatilgani aniqlangan. Bu holat diabet fonida yanada kuchayib, organizmda umumiy metabolik disbalansni yuzaga keltiradi. Masalan, bir laboratoriya tajribasida qo'rg'oshin nitratining hazm fermentlariga inhibitiv ta'siri isbotlangan va xelatlovchi moddalardan foydalanilganda bu ta'sir qisman bartaraf etilishi ko'rsatib o'tilgan [8].

Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, qo'rg'oshin intoksikatsiyasi bilan bog'liq fermentativ disfunktsiyalar qandli diabet sharoitida chuqurlashib boradi. Shu sababli, klinik amaliyotda bunday bemorlarga qo'shimcha ravishda ferment faolligini qo'llab-quvvatlovchi biokorrektsiya usullarini qo'llash zarur. Qo'rg'oshin xlorid tuzidan 0,05 mg/kg dozada 28 xafta davomida og'iz orqali berilgan guruhlarning tana massasi nazorat guruxlarida 5-kun 187,2±1,7 ni tashkil qilib, qo'rg'oshin berilgan guruxlarda 5,9% ga, 10-kun 9,3%ga, 20-kun 15,2% ga, 30-kun 16,3% ga kamayishga uchradi. Adonis berib korreksiya qilinganda 5-kun, 10-kunlar deyarli o'zgarishlar sezilmadi. Ammo 20-kun qo'rg'oshin berilgan guruxga nisbatan 8,6%ga, 30-kun 4,4% nazorat ko'rsatgichiga korreksiya qildi (1-jadval). Laktaza faolligi aniqlanganda nazorat guruxlarida 5-kun 0,43±0,02 ni tashkil qildi. Qo'rg'oshin ta'sir etgan guruxlarda ferment faolligi 34,89% ga kamayib, 10-kun, 20-kun va 30 -kun o'rtacha 1/4 barobarga ortishi qayd qilindi. Adonis berib korreksiya qilinganda 5-kun 32,1%, 10-kun 57,5%ga ortdi, 20-kun 11,8% ga, 30-kun 11,25 % kamayishga uchradi (2-jadval).

1-jadval.

Qo'rg'oshinli intoksikatsiya ta'sirida kalamushlar tana massasini o'zgarishi va uni korreksiyalash (M± m, n=6-8)

Ko'pcatgichlar, g.	Hayvon guruxlari	Tajriba kunlari			
		5-kun	10-kun	20-kun	30-kun
Tana massasi	Nazorat	198,9±10,2	202,0±9,3	206,4±11,3	209,1±0,9
	Tajriba 1	187,2±1,7	183,3±2,2	175,2±1,5*	172,1±0,8*
	Tajriba 2	189,9±1,4	184,3±0,5	190,3±0,5	179,7±1,2

Izox: Taj.1- $PbCL_2$; Taj 2- $PbCL_2$+Adonis. *-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001- nazoratga nisbatan ishonchlilik darajasi

2-jadval

Qo'rg'oshinli intoksikatsiya ta'sirida kalamushlar ingichka ichak laktazasi faolligini o'zgarishi va uni korreksiyalash (M± m, n=6-8)

Ko'rsatgichlar, g.	Hayvon guruxlari	Tajriba kunlari			
		5-kun	10-kun	20-kun	30-kun
Laktaza faolligi	Nazorat	0,43±0,02	0,43±0,03	0,42±0,02	0,41±0,03
	Tajriba 1	0,28***±0,01	1,46±0,2***	1,7±0,1***	1,6±0,2***
	Tajriba 2	0,37±0,01	2,3±0,3	1,5±0,2	1,42±0,3

Izox: Taj.1- $PbCL_2$; Taj 2- $PbCL_2$+Adonis. *-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001- nazoratga nisbatan ishonchlilik darajasi

O'tkazilgan kuzatuvlar hayvonlarning ichak laktaza faolligi tajriba davomida nazorat va tajriba guruhlarida turlicha o'zgarganini ko'rsatdi. Nazorat guruhida ferment faolligi butun tajriba davrida deyarli barqaror bo'lib qoldi: 5-kundagi 0,43 ± 0,02 birlikdan 30-kunda 0,41 ± 0,03 birlikka biroz kamaydi. Bu pasayish statistik jihatdan ishonchli darajada ahamiyatli emas edi (p > 0,05).

Birinchi tajriba guruhida esa mutlaqo boshqa manzara kuzatildi – laktaza faolligi keskin oshdi. 5-kundagi 0,28 ± 0,01 birlikdan 10-kunda 1,46 ± 0,2 birlikka ko'tarilib, nazoratga nisbatan bir necha barobar yuqori natija berdi (p < 0,05). 20-kunda faollik eng yuqori cho'qqiga chiqib (1,7 ± 0,1), nazoratdan qariyb 4 baravar yuqori bo'ldi. 30-kunda biroz pasayish qayd etilgan bo'lsa-da (1,6 ± 0,2), ferment faolligi baribir nazoratga nisbatan yuqori darajada saqlanib qoldi.

Ikkinchi tajriba guruhida ham keskin faollashuv kuzatildi. 5-kundagi 0,37 ± 0,01 birlikdan 10-kunda 2,3 ± 0,3 birlikka ko'tarilib, eng yuqori qiymatga erishildi (nazoratdan 5 baravar ko'p, p < 0,05). Keyingi bosqichlarda bu ko'rsatkich asta-sekin kamaydi: 20-kunda 1,5 ± 0,2, 30-kunda 1,42 ± 0,3 birlikni tashkil etdi, lekin baribir nazorat guruhiga qaraganda sezilarli darajada yuqori bo'lib qoldi.

Qo'llanilgan tajriba sharoitlari ichakda laktaza ishlab chiqarilishini sezilarli darajada faollashtiradi. Birinchi guruhda ferment faolligining nisbatan barqaror yuqori darajada saqlanishi moslashuv jarayonlarining doimiyligini bildirsa, ikkinchi guruhda kuzatilgan keskin oshish va keyingi pasayish ferment tizimining muvozanatga qaytish xususiyatini aks ettiradi. Statistik tahlillar bu o'zgarishlarning tasodifiy emasligini va tajriba omilining ishonchli ta'sirini tasdiqlaydi (p<0,05).

Olib borilgan tahlillar shuni ko'rsatadiki, qo'rg'oshinli intoksikatsiya va qandli diabet sharoitida hazm fermentlarining disfunktsiyasi sezilarli darajada chuqurlashadi. Shu munosabat bilan bir qator amaliy va ilmiy takliflarni ilgari surish mumkin. Birinchidan, bunday bemorlarda ferment faoliyatining erta bosqichlarda pasayishini aniqlash uchun muntazam ravishda laborator-diagnostik tekshiruvlar joriy etilishi lozim. Amilaza, lipaza va tripsin kabi asosiy fermentlarning faolligini nazorat qilish nafaqat tashxisni osonlashtiradi, balki kasallikning asoratlarini oldini

olishga ham yordam beradi. Ikkinchidan, qo'rg'oshinning organizmdan chiqarilishini tezlashtirish maqsadida xelatlovchi moddalar (masalan, EDTA, DMSA va ularning analoglari)dan foydalanish istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. Ilmiy tadqiqotlarda bu moddalar fermentlarga qo'rg'oshin bog'lanishini kamaytirishi va ularning faoliyatini qisman tiklashi isbotlangan. Shu sababli klinik sharoitda bunday usullarni qo'llash bo'yicha qo'shimcha izlanishlar olib borilishi maqsadga muvofiqdir.

Uchinchidan, hazm fermentlarining tabiiy faolligini qo'llab-quvvatlash uchun biokorrektsiya choralarini kengroq tatbiq etish tavsiya etiladi. Xususan, ferment preparatlari (pankreatin asosidagi dori vositalari), antioksidant moddalar (S vitamini, E vitamini, selen) va ovqatlanish ratsionini to'g'ri tashkil qilish muhim ahamiyat kasb etadi. Bu usullar diabet fonida yanada zaiflashgan fermentativ tizimni qo'llab-quvvatlashda foydali bo'lishi mumkin.

To'rtinchidan, qo'rg'oshin bilan kasbiy aloqada bo'ladigan ishchilarni muntazam ravishda tibbiy ko'rikdan o'tkazish, ularning ovqat hazm qilish fermentlari faoliyatini monitoring qilish va zarur hollarda profilaktik biokorrektsiya kurslarini tashkil etish samarali natija beradi. Bu nafaqat sog'liqni saqlash tizimi, balki ishlab chiqarish jarayonida ham xavfsizlik darajasini oshiradi.

Beshinchidan, ilmiy izlanishlarni kengaytirish alohida ahamiyatga ega. Qo'rg'oshin intoksikatsiyasi va qandli diabetning birgalikdagi ta'sir mexanizmlarini molekulyar darajada o'rganish, yangi farmakologik vositalar ishlab chiqish va klinik tajribalarda ularni sinovdan o'tkazish kelgusida samarali davolash strategiyalarini shakllantirishga xizmat qiladi.

Umuman olganda, ushbu takliflar klinik amaliyotda qo'rg'oshin intoksikatsiyasi va qandli diabet oqibatida yuzaga keladigan fermentativ disfunktsiyalarni yumshatish, bemorlarning hayot sifatini yaxshilash va profilaktik chora-tadbirlarni takomillashtirish uchun muhim yo'nalishlar hisoblanadi.

Xulosa. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, qo'rg'oshinli intoksikatsiya va qandli diabet sharoitida hazm fermentlari faoliyatida chuqur o'zgarishlar yuzaga keladi. Tripsin, lipaza va amilaza kabi asosiy fermentlarning faolligining pasayishi oqibatida oziq moddalar parchalanishi izdan chiqadi va umumiy metabolizm muvozanati buziladi. Bu jarayon diabet fonida yanada kuchayib, klinik belgilarni og'irlashtiradi.

Tadqiqot natijalari shuni ham ko'rsatdiki, qo'rg'oshin ionlari fermentlarning faol markazlariga ta'sir qilib, ularning substrat bilan o'zaro aloqasini izdan chiqaradi. Shu sababli, fermentativ disfunktsiyalarni yumshatish uchun xelatlovchi moddalar, biokorrektsiya usullari va ferment preparatlarini qo'llash muhim ahamiyatga ega.

Qo'rg'oshin intoksikatsiyasi metabolik jarayonlarga keng qamrovli ta'sir ko'rsatishini va ayniqsa pankreatik fermentlar faoliyatini pasaytirishini ta'kidlagan

Shunday qilib, qo'rg'oshin intoksikatsiyasi va qandli diabetda yuzaga keladigan fermentativ disfunktsiyalarni o'rganish nafaqat nazariy ahamiyatga ega, balki klinik amaliyot uchun ham katta ahamiyat kasb etadi. Olingan natijalar asosida samarali profilaktika va davolash usullarini ishlab chiqish imkoniyati mavjud.

ADABIYOTLAR RO'YHATI

1. Kholodova, E. A., et al. (1990). Functional state of the pancreas in workers exposed to the long-term action of lead. *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, (3)*, 30–32. PMID: 2408352

2. Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D, Hu H. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: the normative aging study.Environ Health Perspect. 2004 Aug; 112(11):1178-82.

3. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, Hoffmann B, Schindler C, Künzli N, Schikowski T, Probst-Hensch NM. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis.Environ Health Perspect. 2015 May;123(5):381-9.

4. Wan H, Wang B, Cui Y, Wang Y, Zhang K, Chen C, Xia F, Ye L, Wang L, Wang N, Lu Y. Low-level lead exposure promotes hepatic gluconeogenesis and contributes to the elevation of fasting glucose level// Chemosphere. 2021 Aug:276:130111.

5. Liang C, Zhang Z, Cao Y, Wang J, Shen L, Jiang T, Li D, Zou W, Zong K, Liang D, Xu X, Liu Y, Tao F, Luo G, Ji D, Cao Y. Exposure to multiple toxic metals and polycystic ovary syndrome risk: Endocrine disrupting effect from As, Pb and Ba// Sci Total Environ. 2022 Nov 25:849:157780.

6. Patrick, L. (2006). Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Alternative Medicine Review, 11*(1), 2–22. PMID: 16597190

7. Zhang Y, Liu W, Zhang W, Cheng R, Tan A, Shen S, Xiong Y, Zhao L, Lei X. Association between blood lead levels and hyperlipidemiais: Results from the NHANES (1999-2018).Front Public Health. 2022 Sep 9:10:981749.

8. Nath, R., Prasad, R., & Pal, R. (1979). In vitro inhibition of digestive enzymes by heavy metals and their reversal by a chelating agent: Part II. Lead nitrate intoxication. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 8*(4), 449–454. https://doi.org/10.1007/BF01055156

РЕЗЮМЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ И КОРРЕЛЯЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ФЕРМЕНТОВ В ПИЩЕВАРЕНИИ, ВЫЗВАННОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ СВИНЦОМ

Каримова Ирода Ибрагимжановна, Назарова Дилбар Толмасовна, Хамралиева Ирода Абдувахидовна

Национальный Университет Узбекистана
iro.fiziology@gmail.com

Ключевые слова: *Свинцовая интоксикация, сахарный диабет, пищеварительные ферменты, дисфйнкция, коррекция.*

В данной найчной работе изйчены изменения активности некоторых ферментов, характерных для процессов пищеварения, при свинцовой интоксикации и сахарном диабете. Показано, что токсические вещества в

сочетании с метаболическими нарйшениями нарйшают биохимическое равновесие в системе пищеварения, что в конечном итоге приводит к глйбоким нарйшениям йглеводного и белкового обмена. Также на основе экспериментаалных и клинических данных проанализировано влияние свинца на активност ферментов поджелйдочной железы и кишечника, а также йглйбление ферментативной недостаточности при сахарном диабете. Освещено влияние этих состояний на общий обмен веществ в организме.В работе представлены некоторые методы биокоррекции и информация об их эффективности, а также обсйждаются пйти йстранения ферментативных дисфйнкций, возникающих на фоне свинцовой интоксикации и сахарного диабета. Полйченные резйлтаты имеют практическое значение для совершенствования методов патогенетического лечения в клинической практике в бйдйщем.

SUMMARY
EXAMINATION AND CORRECTION OF CERTAIN ENZYME DYSFUNCTION IN DIGESTION CAUSED BY EXPOSURE TO LEAD INTOXICATION

Karimova Irada Ibrahimjonovna, Nazarova Dilbar Tolmas qizi, Hamraliyev Irada Abduvahid qizi

National University of Uzbekistan
iro.fiziology@gmail.com

Keywords: *Lead intoxication, diabetes mellitus, digestive enzymes, dysfunction, correction.*

This scientific work studied the changes in the activity of some enzymes characteristic of digestive processes in conditions of lead intoxication and diabetes mellitus. It was shown that toxic substances and metabolic disorders together disrupt the biochemical balance in the digestive system, which ultimately leads to profound dysfunctions in carbohydrate and protein metabolism. Also, based on experimental and clinical data, the effect of lead on the activity of pancreatic and intestinal enzymes, and the deepening of enzymatic deficiency in diabetes mellitus, was analyzed. The effect of these conditions on the general metabolism in the body was highlighted. The work presents some biocorrection methods and information on their effectiveness, and discusses ways to alleviate enzymatic dysfunctions that occur against the background of lead intoxication and diabetes. The results obtained are of practical importance for improving pathogenetic treatment methods in clinical practice in the future.

УДК: 545.342.1:456.12.95

НОВЫЕ ПОКОЛЕНИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кахоров Болта Абдугафарович, Бахронов Соибжон Сапо угли, Мирзокулов Собитжон Олтинович

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека.
qaxorov@mail.ru

Ключевые слова: *Иммунокорекция, биостимулятор, иммунокорректор, Пептидные соидинение, тканевые препараты, эритроциты, лейкоциты, лимфоциты.*

Актуальность. Ускорение животноводства и использование промышленных технологий ощутимо увеличивают нагрузку на организм коровы и обостряют её функциональные возможности. Технологические требования не всегда соответствуют физиологическим потребностям животных, и в этом случае возникают метаболические заболевания. Среди комплекса внешних условий, влияющих на физико-химические показатели молока и его биологическую ценность, особое внимание следует уделять кормлению дойных коров. Кроме того, корм не только влияет непосредственно на продуктивность и качество молока, но и косвенно влияет на иммунную систему. В последние годы большое внимание уделяется созданию различных добавок в животноводстве, позволяющих повысить продуктивность молока, жирность молока, повысить переваримость кормов, стимулировать обмен минеральных и биологических кормовых добавок. На практике используются кормовые добавки с различными биологическими свойствами, такими как биостимуляторы, модификаторы, антиоксиданты, ферменты и фитобиотики. При кормлении жвачных животных создаются оптимальные условия для деятельности микробов и переваривания пищевых субстратов рациона. В настоящее время одной из основных целей государственной политики Узбекистана в сфере питания населения является производство и продажа продукции не только обладающей высокой пищевой и биологической ценностью, но и, что самое главное, безопасной для жизни и здоровья человека. На сегодняшний день в промышленность активно внедряется технология производства биостимуляторов, которые можно использовать как в виде раствора, так и в виде сухих добавок к кормам, так как они способствуют повышению усвояемости кормов. Использование биостимулятора увеличивает привес животных, а также способствует снижению заболеваемости и повышению иммунитета молодня-

ка. Для нормального развития животных необходимы легкоусвояемые корма и биологически активные добавки, которые положительно влияют на пищеварительную систему, стимулируют обменные процессы и развитие внутренних органов, обеспечивают растущий организм биологически доступными веществами. Животноводство — одна из стратегически важных отраслей сельского хозяйства. Для удовлетворения потребности населения в молочной продукции и чтобы не зависеть от импорта, необходимо увеличить молочной продуктивности коров. Главную роль в этом деле играет организация правильного кормления крупоного рогатого скотка. Подчеркивалось, что необходимо обеспечить безопасность лекарственных средств и кормовых добавок, повысить качество кормовой продукции за счет производства и доставки в хозяйства готовых лекарственных средств на основе выполнения Указа Президента Республики Узбекистан от 28 марта 2019 года УП-5696 «О мерах по коренному совершенствованию системы государственного управления в сфере ветеринарии и животноводства» и Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан от 11.11.2017 № 905 «Об утверждении Общего технического регламента о безопасности ветеринарных лекарственных средств и кормовых добавок».

В целях обеспечения продовольственной безопасности за счет увеличения производства животноводческой продукции в стране, широкого внедрения современных методов производства, тем самым создавая цепочку добавленной стоимости, развивая кооперативные отношения, государственную поддержку сектора животноводства и его отраслей, а также организация эффективного использования современных информационно-коммуникационных технологий и научных достижений в этой области считается важным выполнения Постановления Президента Республики Узбекистан № ПП-120 «Об утверждении Программы развития сферы животноводства и ее отраслей в Республике Узбекистан на 2022 — 2026 годы» от 08.02.2022. Весьма целесообразным будет организовать разработку по внедрению технологического процесса создания экологически чистых лекарственных иммуностимуляторов, увеличения количества молока и биомассы организма крупного рогатого скота пептидными соединениями. Это дает реальному сектору экономики возможность производить новые технологии и конкурентоспособную продукцию, экологически чистые биостимуляторы. Кроме того, это приводит к увеличению биомассы тела молодняка крупного рогатого скота и телят и повышает эффективность развития агропромышленного комплекса Республики Узбекистан. Учитывая вышеизложенное, создание и внедрение в производство биостимуляторов для включения в комбикорма и рационы, оказывающих благоприятное влияние на обмен веществ, продуктивность животных, качество и безопасность продукции животноводства, является актуальной проблемой.

Цель исследование. Определение влияния иммуностимуляторов с на клетки иммунной системы и структурных параметров клеток гемопоэтической системы.

Методы исследования. При выполнении исследований использовались иммунологические, физиологические, широко используемые биохи-

мический, гематологический, и статистические методы.

Результаты исследование. В ходе исследования для экспериментов использовались беспородные белые мыши. Для индукции гепатита мышам внутрибрюшинно вводили масляный раствор четыреххлористого углерода (CCL_4) в дозе 0,2 мг/кг в течение трех суток. При вторичном иммунодефиците для определения глубины заражения животных и определения влияния на антителообразующие клетки селезенки животных (АОК) и кроветворную систему организма было сформировано пять групп по 10 животных в каждом эксперименте. Одновременно животных вакцинировали эритроцитами барана в дозе 2 х 10^9. Через семь суток у животных извлекали селезенку и наблюдали за результатами. Для коррекции состояния иммунодефицита мышам внутрибрюшинно вводили 20% и 30% растворы белков, тканевые биостимуляторы (табл. 1).

Таблица № 1

Сравнительная иммунокоррегирующая активность иммуностимуляторов при экспериментальном иммунодефиците

№	Эксперимен. Группы	ЯСКС (млн)		АОК на			
				Селезенку		10^6 кл	
		M±m	и/с	M±m	и/с	M±m	и/с
1.	Интактные (контроль)	331± 33	-	13137 ± 685	-	37±4	-
2.	И/Д (CCL_4) (контроль)	321±39	-1,0	3422 ± 210	-3,8*	12±2,0	-3,0
3.	ИД+ Тимолин	328±71	1,0	7210 ± 331	2,1	17±3,1	1,4
4.	ИД+ пептид соидинение	345±91	1,0	9340 ± 422	2,7**	32±5,1	2,6
5.	ИД+тканевые соидинение	324±22	1,2	11075 ±540	3,2**	38±7,0	3,1

Примечание:
***-** достоверные различия по отношению к группе 1;
** – достоверные различия по отношению к группе 2;
И/С – индекс соотношения;
(-,+) – снижение или повышение показателя;
ЯСКС – ядросодержащие клетки селезенки;
АОК – антителообразующие клетки.
И/Д – иммунодефецить.

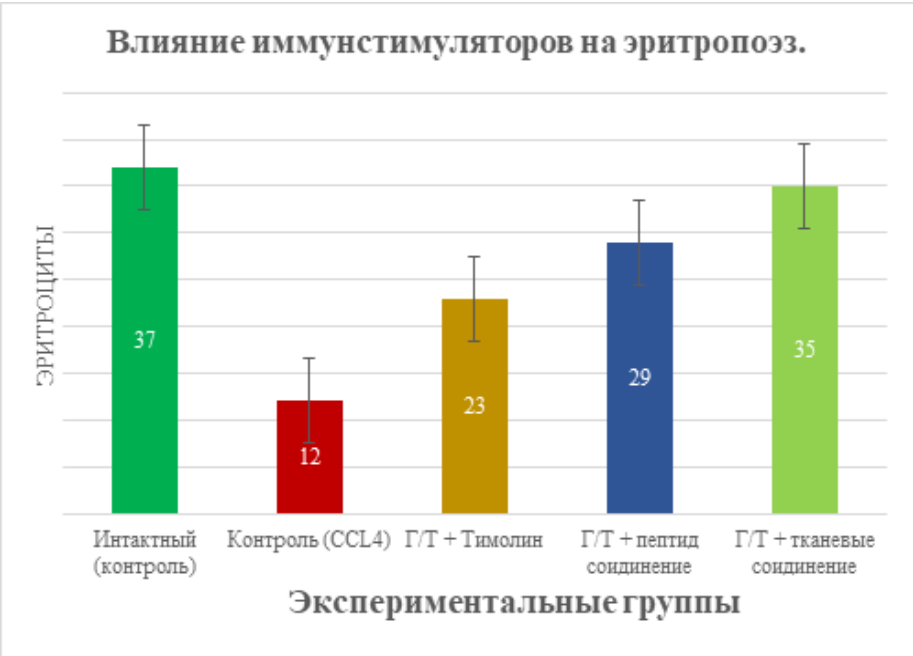
Были проведены эксперименты по определению влияния иммуностимулирующих растворов, связанных с белками. Для этого у экспериментальных животных индуцировали токсический гепатит. У мышей с гепатитом наблюдалось снижение количества антителопродуцирующих клеток в селезенке в 3,8 раза, аналогичные данные были получены и при оценке количества антителопродуцирующих клеток на 1 млн спленоцитов. Имму-

нодефицитное состояние проявлялось не только снижением количества АОК (антителообразующих клеток) относительно селезенки, но и уменьшением количества ядросодержащих клеток. В этом случае индекс совместимости был равен -3,0. Аналогичные данные были получены и при оценке количества антителопродуцирующих клеток на 1 млн спленоцитов. На основании результатов исследований тканевых и белково-связанных иммуностимулирующих растворов можно сказать, что тканевые и белково-связанные иммуностимулирующие растворы показали высокий индекс. На основании этих результатов можно сказать, что белково-связанные иммуностимулирующие растворы показали высокий индекс. Согласно полученным результатам эксперимента, количество антителопродуцирующих клеток в селезенке снизилось в 3,8 раза (3422 ± 210) и наблюдался вторичный иммунодефицит. При индукции гепатита и воздействии раствора пептидного конъюгата сыворотки количество АОК увеличилось в 2,7 раза по сравнению с иммунодефицитными животными (9340±422), а в растворе тканевые соидинение АОК увеличилось в 3,2 раза.

В том же эксперименте при изучении механизма действия животных на форменные элементы крови наблюдалось, что количество эритроцитов значительно уменьшалось по сравнению с контролем, а в растворе с пептидной связью это количество увеличивалось в 2,2 раза (2-рисунок).

Рисунок №2.

Влияние пептидных иммуностимуляторов на эритропоэз



Выводы. Приведенные выше экспериментальные результаты показывают, что пептидные соединения полученные из тканей животных, обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами и изучены в экспериментах по влиянию не только на иммунную систему, но и на эритропоэз. Было рекомендовано использовать протеиновых биостимуляторов в сельском хозяйстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов, А.И. Влияние теплового стресса на воспроизводительную способность голштинизированных молочных коров черно-пестрой породы / А.И. Абилов, Н.В. Жаворонкова, Ш.Н. Насибов // Ж.: Современные тенденции развития науки и технологий, 2015. – № 2-1. – С. 108-115.

2. Алейникова, Ю. Н. Влияние комплексного препарата «Йодис вет» на воспроизводительнуюспособность коров / Ю. Н. Алейникова // Животноводство и ветеринарная медицина. — 2020. — № 4. — С. 30-33.

3. Батырбеков А.А. Стимуляция иммуногенеза и кроветворения синтетическими металлокомплексами: Дисс. …док. Мед. Наук. -М., 2011, -278 с.

4. Баранников В.Д., Кириллов Н.К., Петров И.В. Развитие и проблемы скотоводства Чувашской Республики. – Чебоксары: Чувашское книжное изд во, 2001. – 491 с. 7.

5. Бернет. Ф. Клеточная иммунология – М.: Мир, 1991, - с.321.

6. Бельдин, В. Е. Гуминовые кормовые добавки как природная замена антибиотиков / В. Е. Бельдин // Молочное и мясное скотоводство. – 2021. – № 4. – С. 43–46.

7. Болезни молодняка крупного рогатого скота: практические рекомендации : учебное пособие / Д. Н. Пудовкин, С. В. Щепеткина, Л. Ю. Карпенко, О. А. Ришко. — 2-е изд. — Санкт-Петербург : СПбГАВМ, 2019. — 204 с.

8. Валитов Х.З. Кормовые добавки Reasil humicvet и Reasil humic health на основе гуминовых кислот в рационе телят–молочников / А. И. Фролкин, 90 Х. З. Валитов, А. Т. Варакин, В. А. Корнилова // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – 2021. – Т. 6. – № 2. –С. 64–70.

9. Валитов, Х. З. Гуминовые кислоты в рационе кормления молодняка крупного рогатого скота / Х. З. Валитов, А. И. Фролкин // Современная ветеринарная наука: теория и практика: Материалы Международной научно практической конференции, посвященной 20–летию факультета ветеринарной медицины Ижевской ГСХА, Ижевск, 28–30 октября 2020 года. – Ижевск. 2020. – С. 269–273.].

10. Волгин В.И., Комиссаров И.М., Протасов Б.И. О некоторых источниках кормовых премиксов //Зоотехния. – М., 2015.- № 5.- С.5-7.

11. Волков А.В., Семенов В.Г., Мударисов Р.М. Профилактика транспортного стресса импортного скота // Современное состояние, традиции и инновационные технологии в развитии АПК: Мат. Междунар. Науч.-практ. Конф. В рамках XXVII международной специализированной выставки агрокомплекс-2017. – Уфа, 2017. – С.27-31

12. Волков Г.К. Гигиена выращивания здорового молодняка // Ветеринария. – 2003.- № 1.- С.63-69.

13. Востроилов, А.В. Использование бычков молочных пород при производстве говядины в условиях Приднестровья [Текст] / А.В. Востроилов, Л.Н. Сярова // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2020. – № 1. – С. 36–49.

14. Гагарина О. Ю., Мошкина С.В. Продуктивные качества телят при использовании различных технологий кормления // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию факультета ветеринарной медицины и

технологии животноводства, проводимой на базе ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени Императора Петра I». Воронеж, 2016. С. 73–76.

15. Гаркушин Е. В., Шубина Т. П. Влияние витаминов и минералов на состояние здоровья и продуктивность крупного рогатого скота. Вестник Донского государственного аграрного университета, 2021, 1-1: 38-41.

16. Данилевская Н. В., Субботин В. В. «Стимуляция продуктивности крупного рогатого скота на фоне улучшения его продуктивного здоровья» Российский ветеринарный журнал, № 1, 2015, 10–12.

17. Дорохова, Я. П. Влияние препарата «Маримикс 5:0» на минеральный обмен и воспроизводительную функцию высокопродуктивных коров / Я. П. Дорохова // Международный вестник ветеринарии. — 2016. — № 4. — С. 70-74.

18. Изучение влияния защищенных от распада в рубце лизина и метионина, на показатели молочной продуктивности и здоровья высокопродуктивных коров / В.Г. Рядчиков, О.Г. Шляхова, А. Тантави [и др.]. // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – №155. – С. 194 – 219.

19. Ковалев, С. П. Клиническая диагностика внутренних болезней животных: учебник для вузов / С. П. Ковалев, А. П. Курдеко; Под редакцией С. П. Ковалева [и др.]. - 6-е изд., стер. - Санкт-Петербург : Лань, 2022. - 540 с.

20. Конопатов, Ю. В. Биохимия животных : учебное пособие / Ю. В. Конопатов, С. В. Васильева. — Санкт-Петербург: Лань, 2022. — 384 с.

21. Конопельцев И.Г., Филатов А.В., Плетенев Н.В. Озонотерапия при одновременном заболевании коров эндометритом и цервицитом // Ветеринария. – 2003.- № 1.- С.35-36

22. Корочкина, Е. А. Анализ биохимических маркеров повреждения печени у молочных коров в транзитный период / Е. А. Корочкина, В. В. Никитин // Аграрная наука в условиях модернизации и цифрового развития АПК России: сб. Статей по материалам Международной научно парктическойконференции. Курган, 2022. Стр. 211-214.

23. Корочкина, Е. А. Влияние растительно-минеральных болюсов на репродуктивную функцию молочных коров в период раздоя / Е. А. 228 Корочкина, К. В. Племяшов, В. В. Никитин// Ветеринария. – 2021. - №9. – С. 42-44.

24. Корочкина, Е. А. Клинические и гормональные показатели крови молочных коров в транзитный период/ Е. А. Корочкина, В. В. Никитин// Ветеринария. - №6. – 2022. – С. 45-48.

25. Корочкина, Е. А. Клинический анализ крови молочных коров в поздний сухостойный период как один из маркеров успешной организации транзитного периода / Е. А. Корочкина, В. В. Никитин, В.А. Трушкин // Ветеринария. – 2022. - № 3. – С. 58-61.

26. Лѐвичева, Е. В. Физиологическая роль минеральных веществ в организме молодняка крупного рогатого скота и их влияние на реализацию генетического потенциала продуктивности животных / Е. В. Лѐвичева, А. С. Козлов // Вестник аграрной науки. — 2015. — № 3 (54). — С. 95-99.

27. Эффективность использования премиксов в кормлении дойных коров /Чехранова С. В.,Дикусаров В. Г.,Струк В. Н.,Агапова О. Ю. // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее професси-

ональное образование. — 2012. — № 4. — С. 151-154.

28. Azhmuldinov, E.A. Increasing the efficiency of beef production: monograph [Text] / E.A. Azhmuldinov, G.I. Belkov, V.I. Levakhin. – Orenburg: Publishing House of the Orenburg State Agrarian University, 2000. – 247 p.

29. Alekhina, L.T. Technology of meat and meat products [Text] / L.T. Alekhina, A.S. Bolshakov, V.G. Boreskov et al.; edited by I.A. Rogova. – M.: Agropromizdat, 1988. – 576 p.

30. Amerkhanov, Kh. Fattening of cattle is an important factor in the intensification of meat production [Text] / Kh. Amerkhanov // Zootechnics. – 2000. – No. 12. – P. 2–5.

31. Amerkhanov, Kh.A. Project "Concepts for sustainable development of beef cattle breeding in the Russian Federation for the period until 2030" [Text] / Kh.A. Amerkhanov, S.A. Miroshnikov, R.V. Kostyuk // Bulletin of beef cattle breeding.

РЕЗЮМЕ
ИММУНОСТИМУЛЯТОРЛАРНИНГ ЯНГИ АВЛОДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ТУРЛИ КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШДА ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ

Кахоров Болта Абдугафарович, Бахронов Соибжон Сапо угли, Мирзокулов Собитжон Олтинович

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон миллий университети.
qaxorov@mail.ru

Калит сўзлар: иммунокоррекция, биостимулятор, иммунокорректор, пептид бирикмалари, тўқима препаратлари, еритроцитлар, лейкоцитлар, лимфоцитлар.

Экспериментал натижалар шуни кўрсатадики, ҳайвонлар тўқималаридан олинган пептид бирикмалари аниқ иммуностимуляция қилувчи хусусиятларга эга ва нафақат иммун тизимига, балки эритропоезга ҳам таъсир қилиш учун тажрибаларда ўрганилган. Қишлоқ хўжалигида бу иммуностимуляторлардан фойдаланиш тавсия этилди.

SUMMARY
NEW GENERATIONS OF IMMUNOSTIMULATORS AND THEIR MECHANISMS OF EFFECT IN PREVENTION OF VARIOUS DISEASES

Kaxorov Bolta Abdugafarovich, Bakhronov Soibjon Sapo ugli, Mirzokulov Sobitjon Oltinovich

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek.
qaxorov@mail.ru

Key words: immunocorrection, biostimulator, immunocorrector, peptide compounds, tissue preparations, erythrocytes, leukocytes, lymphocy.

Experimental results show that peptide compounds obtained from animal tissues have clear immunostimulating properties and have been studied in experiments to affect not only the immune system, but also erythropoiesis. It was recommended to use these immunostimulants in agriculture.

УДК:637.54:664.3(575.1)

MUQOBIL OQSIL MANBAI SIFATIDA CHIGIRTKA UNDAN FOYDALANISHNING TOVUQ GO'SHTINING MAHSULDORLIGIGA, SIFAT KO'RSATKICHLARI VA IMMUN TIZIMIGA TA'SIRI

Komilov Jahongir Saidjon o'g'li, [1]Allamuratov Mirtaza, Bekchonova Marhabo Foyzullayevna, Azatova Nilufar Abdigappar qizi

M.Ulug'nek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti, Toshkent
jakhongirkomilov1997@gmail.com

Kirish. Butun dunyo aholisi sonining barqaror ravishda ortib borishi[1] natijasida oziq-ovqat mahsulotlariga, xususan, yuqori sifatli oqsil manbalariga bo'lgan talab tobora ortmoqda. Parrandachilik sohasi go'sht va tuxum orqali inson organizmi uchun muhim bo'lgan to'laqonli oqsilni yetkazib beruvchi eng muhim tarmoqlardan biri hisoblanadi[2,5]. Biroq don ekinlarini yetishtirish, qayta ishlash va ularni parrandalar yemiga aylantirish jarayoni qator iqtisodiy va texnologik qiyinchiliklarni keltirib chiqarmoqda. Shu bois arzon, samarali hamda yuqori sifatli oqsil manbalarini izlab topish masalasi bugungi kunda dolzarb hisoblanadi[3,4]. An'anaviy ravishda o'simlik oqsillari (soya, yer yong'oq) va ayrim noan'anaviy xomashyolardan foydalanib kelinmoqda. Biroq ularning tarkibida mavjud antinutritsion moddalar parrandachilik yemida qo'llash imkoniyatlarini cheklab qo'yadi. Shu bilan birga baliq uni va soya uni keng tarqalgan oqsil manbasi sifatida qo'llanilsa-da, ularning narxining yuqoriligi parranda mahsulotlari tannarxiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Shu sababli so'nggi yillarda muqobil manba sifatida hasharotlardan olingan oqsil ustida tadqiqotlar faollashmoqda.

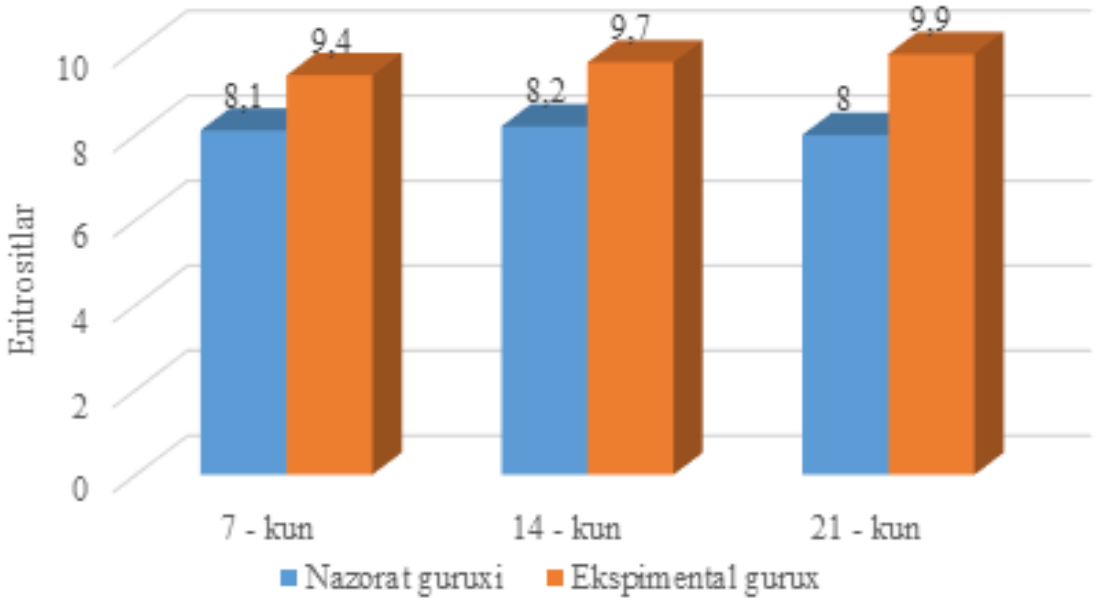
Hasharotlar yuqori miqdorda oqsil, yog' va biologik faol moddalarga ega bo'lib, ularning ozuqaviy qiymati parrandalar uchun juda muhimdir. Shuningdek, hasharotlarning ekzoskeleti xitin va xitosan kabi polisakkaridlarga boy bo'lib, ular nafaqat yemning organoleptik xususiyatlarini yaxshilaydi, balki tovuqlarning sog'lig'iga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari, hasharotlar organizmida mavjud laurik kislota va antimikrob peptidlar immun tizim faoliyatini qo'llab-quvvatlashi mumkin. Shu nuqtai nazardan, ushbu tadqiqotning asosiy yo'nalishi mahalliy sharoitda tarqalgan hasharotlardan biri — **Dociostaurus maroccanus** turidagi chigirkadan olingan unning broyler tovuqlar ratsioniga qo'shilishi orqali ularning o'sish samaradorligi, gematologik ko'rsatkichlari va go'sht sifatiga ta'sirini baholashdan iboratdir.

Materiallar va usullar. Tajriba maqsadida 72 ta rus-308 zotli jo'jalar foydalanildi, tasodifiy tanlanish yo'li bilan 4 guruhga 6 tadan qilib ajratib olindi bu tajriba 3 marotaba takrorlandi. Tajrib-

ada quyidagi metodologiyani ko'rish mumkin: har bir guruhga turli miqdorda chigirtka uni qo'shilgan yem beriladi (masalan, 0%, 15%, 25%, 15% Saksavul bukri chigirkasi). Tajriba davomida broylerlarning tana va'zni, o'sish sur'atlari, qon parametrlari kuzatiladi. Olingan natijalar an'anaviy ozuqa tarkibidan foydalanilgan guruh bilan taqqoslanadi.

Natijalar muhokamasi. Chigirka undan olingan donlar aralashmasi oqsil miqdori va qo'shimcha ko'rsatkichlari aniqlandi(1,2-jadval). Natijalar shuni ko'rsatadiki, chigirtka undan foydalanish broylerlarning o'sish ko'rsatkichlarini yaxshilaydi. Dociostaurus maroccanus chigirkasi undan 15% miqdorda qo'shilganda optimal natija kuzatilgan bo'lsa, Dociostaurus maroccanus chigirkasi undan 25% qo'shilganda esa o'sish sur'atlari yanada oshgan, biroq iqtisodiy samaradorlik nuqtayi nazardan Saksovul bukri chigirkasi (**Dericorys albidula)** 15% eng maqbul miqdor sifatida qayd etilgan. Tajribalar orqali biz jo'jalarning mahsuldorligi va go'sht sifati o'sish ko'rsatkichlari, tana massi ortishi qanotlar, oyoq son o'chovlari olib borildi.

CHIGIRTKA UNIDAN TAYYORLANGAN MAXSULOTLARNING ERTIROSITLARGA TA'SIRI



Chegirtka unidan tayyorlangan maxsulot kon shakilli elementlariga ta'siri o'rganilganda shu kursatkichlarga asosan eritrositlar miqdoring sezilarli darajada tiklanganligi kuzatildi. Bu esa kislorod etishmovchiliging oldini oladi va transport xususiyatini yaxshilanishiga olib keladi.

Tovuqlar donining kimyoviy tahlili. Chigirtka unining kimyoviy tarkibi o'ziga xos bo'lib, u yuqori miqdorda oqsil, yog' va minerallarni o'z ichiga oladi. Tadqiqotlar natijalariga ko'ra, chigirtka unining oqsil miqdori 55–65% atrofida bo'lib, bu uni soya undan keyin eng muhim oqsil manbalaridan biriga aylantiradi. Shuningdek, unda muhim aminokislotalar, xususan, lizin va metionin mavjudligi qayd etilgan. Bu aminokislotalar broylerlarning mushak to'qima-

larini shakllantirish va immunitetini mustahkamlashda katta rol o‘ynaydi.

Tovuqlar donining kimyoviy tarkibi bo‘yicha quydagicha natijalar olindi: Nazorat uchun olingan donlar aralashmasi tarkibida namlik 4.39%, oqsil miqdori 8.51% , yog‘ miqdori 5.86%, kul miqdori 3.45%, Ca 1.13%, P 0.45%ni va NaCl miqdori 0.51% tashkil etgan. Oddiy donlar aralshmasi va 25% chigirka uni qo‘shilgan tovuq doni tarkibi quydagicha namlik 6.04%, oqsil miqdori 22.76% , yog‘ miqdori 7.71%, kul miqdori 8.42%, Ca 1.86%, P 1.16%ni va NaCl miqdori 0.52% tashkil etgan. Oddiy donlar aralshmasi va 15% chigirka uni qo‘shilgan tovuq doni tarkibi quydagicha namlik 6.29%, oqsil miqdori 16.36% , yog‘ miqdori 6.73%, kul miqdori 6.09%, Ca 1.68%, P 0.91%ni va NaCl miqdori 0.39% tashkil etgan. Oddiy donlar aralshmasi va 15% saksovul bukri chigirkasi uni qo‘shilgan tovuq doni tarkibi quydagicha namlik 5.72%, oqsil miqdori 11.64% , yog‘ miqdori 6.93%, kul miqdori 4.61%, Ca 1.32%, P 0.68%ni va NaCl miqdori 0.49% tashkil etgan.Qon ko‘rsatkichlari ham muhim ahamiyat kasb etadi. Tadqiqotlarda chigirtka unining qo‘shilishi gemoglobin miqdorini oshirishga, eritrotsit va leykotsitlar sonining me’yorda saqlanishiga yordam bergani qayd etilgan. Bu esa chigirtka unining immunitet tizimini mustahkamlashga ham ijobiy ta’sir ko‘rsatishini anglatadi. Shuningdek, chigirtka unining yuqori hazm bo‘lish darajasi va muvozanatli aminokislota tarkibi uning oqsil manbai sifatida ahamiyatini yanada oshiradi. Uning foydalanilishi nafaqat iqtisodiy samaradorlik, balki ekologik barqarorlikni ham ta’minlashi mumkin. Chigirka un arashtrib berilgan jo‘jalar istemoli ko‘rsatkichlari ijobiy natijalarni berdi. Donlar aralashmasi va qoshimcha oqsil manbayi sifatida Chigirka unining 25% miqdori istemol qilgan jo‘jalar guruhi qolgan gurhlarga nisbatan yaxshi ko‘rsatkichlar berdi.

Ekologik afzalliklari. Chigirtkalardan ozuqa sifatida foydalanish ekologik jihatdan ham muhimdir. Soya va baliq unining ishlab chiqarilishi ko‘plab resurslarni talab qiladi: soya yetishtirish uchun katta maydonlar, suv va o‘g‘it kerak bo‘ladi, baliq unini olish esa dengiz resurslarining kamayishiga olib keladi. Chigirtka esa tez ko‘payadigan va qisqa muddatda katta biomassaga ega bo‘ladigan hasharot bo‘lib, ularni yig‘ish va qayta ishlash nisbatan arzon va samaralidir. Bundan tashqari, chigirtka undan foydalanish zararkunandalarga qarshi kurashda ham foydali yechim bo‘lishi mumkin.

Ilmiy tadqiqotlarning umumiy xulosalari

Uchta asosiy tadqiqot natijalarini umumlashtirganda, quyidagi asosiy fikrlarga kelish mumkin:

1. Chigirtka uni broylerlar uchun yuqori sifatli oqsil manbaidir.

2. Uning qo‘shilishi broylerlarning o‘sish sur’atlarini oshiradi.

3. Qon ko‘rsatkichlariga ijobiy ta’sir ko‘rsatadi va immunitetni mustahkamlaydi.

4. Ekologik va iqtisodiy jihatdan samarali yechimdir.

5. Jahon bo‘yicha hasharot oqsillaridan foydalanishga qiziqish ortib bormoqda.

Tadqiqot metodologiyasi. Tajriba jami 72 ta broyler jo‘jalarida olib borildi va ular quyidagi guruhlarga ajratildi:

1. Nazorat guruhi – oddiy donlar aralashmasi bilan boqilgan.

2. Marokash chigirtkasi uni (15%) – oddiy donlar aralashmasi va 15% Dociostaurus maroccanus Thunb chigirtkasi uni.

3. Marokash chigirtkasi uni (25%) – oddiy donlar aralashmasi va 25% Dociostaurus maroccanus Thunb chigirtkasi uni.

4. Katta shak-sovul bukri chigirtkasi uni (15%) – oddiy donlar aralashmasi va 15% Dericorys albidula chigirtkasi uni.

Xulosa. Mazkur tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, broyler jo'jalari ratsioniga turli nisbatlarda chigirtka uni qo'shilishi ularning o'sish dinamikasi, mahsuldorlik ko'rsatkichlari hamda go'sht sifatiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Xususan, Dociostaurus maroccanus chigirtkasi unining 15–25 % miqdorda qo'shilishi broylerlarning tana massasi ortishini tezlashtirib, mushak to'qimalarining shakllanishida ijobiy natija berdi. Ayniqsa, 25 % qo'shilgan guruhda o'sish sur'atlari yuqori bo'lsa-da, iqtisodiy samaradorlik nuqtayi nazaridan Dericorys albidula (saksovul bukri chigirtkasi) unining 15 % qo'shilishi eng maqbul variant sifatida qayd etildi.

Kimyoviy tahlillar chigirtka unining oqsil, yog' va minerallarga boy ekanligini ko'rsatib, uni an'anaviy oqsil manbalariga muqobil sifatida qo'llash imkonini berdi. Qon parametrlari bo'yicha ham ijobiy o'zgarishlar kuzatilib, gemoglobin miqdori oshishi, eritrotsit va leykotsitlar sonining me'yorda saqlanishi chigirtka unining immunitetni mustahkamlashda muhim ahamiyatga ega ekanini tasdiqladi.

Umuman olganda, chigirtka undan foydalanish nafaqat parranda mahsuldorligini oshirish, balki ozuqa tannarxini kamaytirish hamda ekologik barqarorlikni ta'minlashda ham samarali yechimdir. Ushbu natijalar mahalliy sharoitda broyler parvarishida hasharot oqsillarini keng qo'llash istiqbollarini ochib beradi va kelgusida yanada keng qamrovli tadqiqotlar olib borish zarurligini ko'rsatadi.

Bundan tashkari bu tayorlangan chegirtka uni ta'siri kon shakilli elementlariga ta'siri o'rganilganda shu kursatkichlarga asosan eritrositlar miqdoring sezilarli darajada tiklanganligi kuzatildi. Bu esa kislorod etishmovchiliging oldini oladi va transport xususiyatini yaxshilanishiga olib keladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. "United Nations Population Division. World Population Prospects 2024: Methodology of the United Nations Population Estimates and Projections. United Nations, 2024."

2. Adeyemo, G. O., & Longe, O. G. (2008). Effects of feeding desert locust meal (Schistocerca gregaria) on performance and haematology of broylers. Tropentag Journal, 5(2), 20–24.

3. Amobi, M. I., Saleh, A., Okpoko, V. O., & Abdullahi, A. M. (2020). Growth performance of broyler chickens based on grasshopper meal inclusions in feed formulation. The Zoologist, 18(1), 39–43. https://doi.org/10.4314/tzool.v18i1.7

4. Khan, S. H. (2018). Recent advances in role of insects as alternative protein source in poultry nutrition. Journal of Applied Animal Research, 46(1), 1144-1157. https://doi.org/10.1080/09712119.2018.1474743

5. Xokki, KJ; Lopez-Viso, C.; Brameld, JM; Parr, T.; Salter, AM Insects: Ozuqa va

oziq-ovqat uchun oqsil va boshqa oziq moddalarning potentsial manbai. Annu. Ruhoniy Anim. Biosci. 2021 , 9 , 333–354.

6. Sajjad, M., Sajjad, A., Chishti, G. Ali, Khan, E. Ullah, Mozūraitis, R., & Binyameen, M. (2024). Insect Larvae as an Alternate Protein Source in Poultry Feed Improve the Performance and Meat Quality of Broylers. Animals, 14(14), 2053.

7. Spranghers, T.; Michiels, J.; Vranks, J.; Ovin, A.; Eekhout, M.; De Klerk, P.; De Smet, S. Gut mikroblarga qarshi ta'siri va sutdan ajratilgan cho'chqalar uchun qora askar chivinlari (Hermetia illucens L.) prepupalarining ozuqaviy qiymati. Anim. Feed Sci. Technol. 2018 , 235 , 33–42.

8. Slimen, IB; Yeru, X.; Larbi, MB; M'Hamdi, N.; Najar, T. Parrandalarni oziqlantirish uchun muqobil oqsil manbai sifatida hasharotlar: sharh. Old. veterinar. Sci. 2023 , 10 , 1–15.

9. Al-Qazzaz, MF; Ismoil, DB Hayvonlar ratsionida oqsil manbai sifatida hasharotlar ovqati. Anim. Nutr. Feed Technol. 2016 , 16 , 527–547

10. Suyatma, NE; Kopinet, A.; Tigzert, L.; Koma, V. Chitosan va poli (sut kislotasi) aralashmalaridan tayyorlangan biologik parchalanadigan plyonkalarning mexanik va to'siqni xususiyatlari. J. Polim. Atrof-muhit. 2004 , 12 , 1–6.

THE EFFECT OF USING LOCUST MEAL AS AN ALTERNATIVE PROTEIN SOURCE ON THE PRODUCTIVITY AND MEAT QUALITY OF BROILERS

Komilov Jahongir Saidjon ugli,
Allamuratov Mirtaza,
Bekchonova Marhabo Foyzullayevna,
Azatova Nilufar Abdigappar qizi

Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan, Tashkent
E.mail: jakhongirkomilov1997@gmail.com Tel.: +99891 987 19 97

Abstract. In this study, 72 broiler chicks (RUS-308 strain) were used. The chicks were kept under normal conditions at 30 °C and randomly divided into 5 groups. During the experiment, the growth dynamics, productivity indicators, and changes in meat quality under the influence of feed supplemented with locust meal (15%, 25%) were evaluated. The results of the study demonstrated the potential of using locust meal as an affordable, sustainable, and effective protein source in poultry production.

Keywords: *Broiler chicken, Rus-308, grasshopper flour, meat quality, protein, immunostimulator, treatment, biostimulator, erythrocytes, leukocytes, antibodies.*

ВЛИЯНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУКИ ИЗ САРАНЧИ КАК АЛЬТЕРНАТИВНОГО ИСТОЧНИКА БЕЛКА НА ПРОДУКТИВНОСТЬ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЯСА БРОЙЛЕРОВ

Комилов Жахонгир Саиджонович,
Алламурадов Миртаза,
Бекчонова Мархабо Файзуллаевна,
Азатова Нилуфар Абдигаппаровна

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент
E.mail: jakhongirkomilov1997@gmail.com

Аннотация. В данном исследовании участвовали 72 цыплёнка-бройлера (порода RUS-308). Птицы содержались в нормальных условиях при температуре 30 °C и были случайным образом разделены на 5 групп. В ходе эксперимента оценивалась динамика роста, показатели продуктивности и изменения качества мяса под воздействием корма с добавлением муки из саранчи (15%, 25%). Результаты исследования показали возможности использования муки из саранчи как доступного, устойчивого и эффективного источника белка в птицеводстве.

Ключевые слова: *Цыпленок бройлер, Рус-308, мука кузнечика, качество мяса, белок, иммуностимулятор, лечение, биостимулятор, эритроциты, лейкоциты, антитела.*

UO'K: 616.4: 611.4

SELEN VA RUX MIKROELEMENTLARINING EKSPERIMENTAL GIPOTIREOZ SHAROITIDA KALAMUSH VAZN PARAMETRLARIGA TA'SIRI

Mamadaliyeva Shohista Raviljon qizi, Yusupova Umida Raxmonovna

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy Universiteti, Toshkent
mamadaliyevashohista849@gmail.com

Kalit so'zlar. *Gipotireoz, tiroksin (T_4), triyodtironin (T_3) qalqonsimon bez, timus, taloq, buyrakusti bezi.*

Qalqonsimon bez gormonlari organizmning normal fiziologik funksiyalarini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Ushbu gormonlar darajasidagi har qanday o'zgarish gomeostazning buzilishiga olib kelib, turli tizimlarning faoliyatiga ta'sir ko'rsatadi. Xususan gipotireoz qalqonsimon bez gormonlarining yetishmovchiligi bilan kechadigan holat bo'lib, uning klinik ifodalanish darajasi bez faoliyatining pasayish darajasi va patologik jarayonning davomiyligiga bog'liq holda namoyon bo'ladi. Bu borada qalqonsimon bezning gipotireoz kasalligi natijasida organizmda kelib chiqadigan turli o'zgarishlarga korreksiyalovchi ta'sir ko'rsatuvchi birikmalarni aniqlash muhim hisoblanadi. Mazkur tadqiqot qalqonsimon bezning gipotireoz kasalligida kalamushning umumiy massasi, qalqonsimon bez, timus, taloq, buyrakusti bezining massasiga ta'sirini o'rganish va unga selen (Se), rux (Zn) hamda ikkala icroelement kompleksining ta'sirini o'rganish maqsadida amalga oshirildi.

Kirish. Qalqonsimon bez yuqori biologik faollikka ega bo'lgan tiroksin (T_4) va triyodotironin (T_3) gormonlarini ishlab chiqaradi [1]. Mazkur gormonlar hujayrada kechadigan ko'plab jarayonlarga, kislorod iste'moli, mitoxondrial biogenez va samaradorlikda ishtirok etadigan yadro va mitoxondrial genlarning transkripsiyasini tartibga solish, o'sish va rivojlanishga ta'sir qiladi [2]. Tireoid gormonlarning yetishmasligi yoki me'yoridan ortiq ishlab chiqarilishi organizmda turli patologik holatlarni kelib chiqishiga sabab bo'lishi mumkin. Qalqonsimon bez gormonlarining normal darajadan past ishlab chiqarilishi gipotireoz deb tavsiflanadi [3]. Mazkur kasallik organizmning turli tizimlariga salbiy ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Gipotireoz termogenezning pasayishi, icroelem tezlikning kamayishi bilan bog'liq bo'lib, yuqori tana massasi indeksi (BMI) va semizlikning yuqori tarqalishiga ham ta'sir ko'rsatadi. Klinik dalillar shuni ko'rsatadiki, subklinik gipotireoz ham, yengil qalqonsimon bez disfunktsiyasi ham tana vaznining sezilarli o'zgarishlari bilan bog'liq bo'lib, ortiqcha vazn va semizlik uchun xavfli omil hisoblanadi [4].

Gipotireoz va ortiqcha vazn — bu tez-tez uchraydigan va o'zaro murakkab aloqaga ega bo'lgan patologik ho-

latdir. So‘nggi yillarda dunyo miqyosida semirish holatlarining keskin ortib borishi, ushbu bog‘liqlikni yanada dolzarb masalaga aylantirmoqda. Ko‘plab bemorlarda kuzatiladigan ortiqcha vazn, qalqonsimon bez faoliyatining buzilishi, xususan, gipotireoz bilan bog‘liq deb hisoblanadi [5]. Qalqonsimon bez faoliyati o‘z navbatida gipofiz bezidan ajraladigan tireotropin gormon (TTG) orqali boshqariladi. TTG qalqonsimon bezni gormon ishlab chiqarish funksiyasini ularning qondagi miqdoriga ko‘ra tartibga icroe va uning darajasi qon tahlillarida qalqonsimon bez funktsiyasini baholashda muhim ko‘rsatkich hisoblanadi [6]. So‘nggi ilmiy qarashlar shuni ko‘rsatmoqdaki, qalqonsimon bez faoliyatini nazorat qiluvchi tireotrop gormon (TTG) darajasidagi o‘zgarishlar semirish jarayonida ham muhim rol o‘ynashi mumkin. Bunga qo‘shimcha ravishda, so‘nggi tadqiqotlar qalqonsimon bezning icroeleme kasalliklari va semirish o‘rtasida ham muayyan bog‘liqlik mavjudligini ko‘rsatmoqda. Bu jarayonda leptin — yog‘ hujayralari (adipotsitlar) tomonidan ishlab chiqariladigan gormon — asosiy vositachi sifatida e’tiborni tortadi. Leptin moddasining icroelem va icroelemen tizimlarga ta’siri ushbu ikki holat o‘rtasidagi aloqani yanada chuqurroq tushunishga imkon yaratmoqda [7]. Jahon Sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) semirish va ortiqcha vaznni sog‘liqqa salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin bo‘lgan g‘ayritabiiy yoki ortiqcha tana yog‘ to‘planishi deb ta’riflaydi [8]. Vazn ortishi va unga bog‘liq icroelem kasalliklar global sog‘liqni saqlashning jiddiy muammolaridan biri hisoblanadi. Hozirgi vaqtda semirish tarqalishi geografik joylashuv, etnik kelib chiqish va ijtimoiy-iqtisodiy holatidan qat’iy nazar, barcha yosh guruhlarida va har ikki jinsda ham sezilarli darajada o‘sib bormoqda. Joriy tendentsiyalarga asoslanib, 2030 yilga kelib dunyo bo‘yicha bir milliarddan ortiq aholi — ya’ni global aholi sonining oltidan bir qismi — semirib ketish muammosi bilan yuzlashishi kutilmoqda [9,10].

Organizmda turli xil biokimyoviy jarayonlar va icroelem reaksiyalar normal kechishi uchun kimyoviy elementlarga muhim hisoblanadi. Mikroelementlar fermentlar, gormonlar va vitaminlar tarkibiga kiradi. Shu sababdan ularning yetishmasligi organizmning jiddiy kasalliklariga olib keladi. Mikroelementlar oqsillar, yog‘lar, uglevodlar almashinuvi, organizmdagi oqsil sintezi, issiqlik almashinuvi, gematopoez, suyak shakllanishi, ko‘payish va immunitet reaksiyalari faoliyatida katta ahamiyatga ega. Shu jumladan mikroelementlar, qalqonsimon bez funksiyasida ham muhim rol o‘ynaydi. Mazkur ilmiy-tadqiqot ishi qalqonsimon bez va ortiqcha vazn o‘rtasidagi munosabatni o‘rganish hamda unga Se va Zn mikroelementlarining ta’sirini o‘rganish maqsadida amalga oshirildi.

Material va metodlar. Tajriba uchun o‘rtacha og‘irligi 180-220 g atrofida bo‘lgan 48 ta erkak kalamushlardan foydalanildi. Dastlab kalamushlar guruhlarga bo‘lindi. 1-guruh intakt (n=6), qolgan barcha guruhlarda eksperimental gipotireoz modeli chaqirish ishlari amalga oshirildi. Gipotireoz modelini chaqirish uchun merkazolil preparati 1,2 mg/100 g dozada 21 kun davomida peroral usulda maxsus zond orqali oshqozonga yuborildi. Gipotireoz guruhlarida kasallik chaqirish davomida sog‘lom guruhdagi kalamushlar bilan bir xil ravishda standart ratsionda oziqlantirildi. Eksperiment-

ning 22-kunida sog‘lom va gipotireoz guruhidagi kalamushlarning vazni, qalqonsimon bezi massasi, ayrisimon bezi massasi, taloq hamda buyrakusti bezlari massasi aniqlanib solishtirildi. Shundan so‘ng qolgan gipotireoz guruhlaridagi kalamushlar, Se 7 kun (n=6), Se 14 kun (n=6), Zn 7 kun (n=6), Zn 14 kun (n=6), Se+ Zn 7 kun (n=6), Se+ Zn 14 kun (n=6) guruhlarga bo‘linib mos ravishda mikroelementlar bilan korreeksiyalandi.

Natija va muhokamalar. Qalqonsimon bez gormonlari energiya almashinuvini tartibga solishi uzoq vaqtdan beri ma’lum. Qalqonsimon bez funksiyasi, vaznni nazorat qilish va semirish o‘rtasida muhim o‘zaro ta’sir mavjud [11]. Biz olib icroe tadqiqotlarda gipotireoz guruhidagi kalamushlarning massasi nazorat guruhi bilan taqqoslanganda gipotireoz kalamushlarning massasi 20,8% ga ortganligi aniqlandi. Qalqonsimon bez kasalliklari bilan og‘rigan bemorlar guruhlarini o‘rganish davomida vaznning ortishi qalqonsimon bez kasalliklari muvozanatiga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Metabolizm darajasi pastligi sababli, odatda, uzoq vaqtdan beri overt gipotireoz bilan og‘rigan bemorlar ortiqcha vazngа ega bo‘lib, gipotireoz darajasi og‘irlashishi davomida tana vazni ortib boradi deb taxmin qilinadi. Tana vaznining bunday o‘sishining asosiy mexanizmi kutilganidek yog‘ emas, balki to‘qimalar orasida suv to‘planishi hisobiga bo‘lishi mumkin [1]. Se mikroelementi 7 va 14 kun davomida berilgan guruhlarda massa 20 % ga tiklanganligi, Zn mikroelementi 7 kun davomida berilgan guruhda massa gipotireoz guruhiga nisbatan 20% ga tiklangan bo‘lsa, 14 kunlik guruhda esa, 25% ga tiklanganligi aniqlandi. Ikkala microelement kompleksi berilgan 7 kunlik guruhda 20% ga, 14 kunlik guruhda esa, 30% foizga pasayganligi kuzatildi (1-jadval).

Qalqonsimon bez massasi esa, gipotireoz guruhida nazorat guruhiga nisbatan 34% ga ortganligi kuzatildi. Se 7 va 14 kun davomida berilgan guruhda qalqonsimon bez massasi 35% ga, Zn mikroelementi 7 kun berilgan guruhda 32%, 14 kun berilgan guruhda esa, 37% ga kamayganligi, Se+Zn 7 kunlik guruhida 25% ga, 14 kunlik guruhida esa, 38% ga kamayib nazorat guruhidan ham kamroq natija qayd etildi. Qalqonsimon bez va immun tizimi o‘rtasida o‘zaro murakkab aloqa mavjudligi allaqachon isbotlangan bo‘lsada, tadqiqotning keyingi qismida qalqonsimon bezning gipotireoz kasalligida immun tizimini modulyatsiya qiluvchi a’zolar timus va taloqning ham massa o‘zgarishi o‘rganildi. Natijalarga ko‘ra, sog‘lom va gipotireoz guruhlaridagi timusning massasi gipotireoz guruhida sog‘lom guruhga nisbatan 50,6% ga, taloqning massasi esa, 6% ga ortganligi kuzatildi. Se mikroelementi 7 kun davomida berilgan guruhda timus massasi 29% ga, 14 kun berilgan guruhda esa, 50% ga ortib nazorat guruhi bilan bir xil natija qayd etildi. Taloq massasiga esa, 7 kun davomida Se qabul qilgan guruhda deyarli o‘zgarish kuzatilmagan bo‘lsa, 14 kun davomida qabul qilgan guruhda esa, gipotireoz guruhiga nisbatan 28% past natija qayd etilib, u nazorat guruhidan ham sezilarli darajada pasayganligi aniqlandi. Zn mikroelementining timusga ta’siri tahlil qilinganda, 7 kunlik guruhda timus massasi gipotireoz guruhiga nisbatan 23% ga kamaygan bo‘lsa, 14 kunlik guruhda esa, timus massasi yana ortib, gipotireoz guruhiga tenglashganligi aniqlandi. Zn 7 kun davomida berilgan guruhda taloq massasi gipotireozga nisbatan o‘zgarmagan bo‘lib, 14 kunlik guruhda esa, 7% ga kamayib nazorat guruhi bilan tenglashdi.

1-jadval

Eksperimental gipotireozda kalamush vazn parametrlarining o'zgarishi hamda unga Se va Zn mikroelementlarining ta'siri (M±m; n=6)

Ko'rsatkichlar / Eksperimental guruhlar		Massa (gr)	Qalqonsimon bez (gr)	Timus (gr)	Taloq (gr)	Buyrakusti bezi (gr)	
						O'ng	Chap
Nazorat		200±8,8	0,83±0,04	0,26±0,02	0,96±0,06	0,03±0,001	0,032±0,004
Gipotireoz		242±9,3**	1,1±0,06**	0,38±0,009***	1,02±0,085	0,038±0,004	0,04±0,003
Gipotireoz+Se (1,3 mkg/kg)	**7 kunlik**	192±4,2***	0,74±0,02***	0,27±0,016***	0,99±0,04	0,027±0,001*	0,023±0,0021**
	14 kunlik	194±9,6**	0,705±0,033***	0,17±0,018***	0,84±0,08*	0,026±0,002*	0,023±0,002**
Gipotireoz+Zn (0,3 mg/kg)	**7 kunlik**	197±3,8***	0,76±0,02***	0,3±0,02**	1,02±0,04	0,03±0,0008*	0,024±0,0021**
	14 kunlik	179,1±5,2***	0,7±0,04***	0,38±0,14	0,94±0,05*	0,023±0,002**	0,023±0,002**
Gipotireoz+Se+Zn (1,3mkg/kg+0,3 mg/kg)	**7 kunlik**	195±5,6***	0,83±0,05**	0,29±0,02**	0,9±0,05	0,03±0,0008*	0,022±0,001***
	14 kunlik	170±5,7***	0,7±0,05***	0,28±0,02**	0,94±0,05*	0,025±0,0022*	0,025±0,0022**

Ikkala mikroelement kompleksini 7 kun davomida qabul qilgan guruhda timus massasi 25% ga, 14 kun davomida qabul qilgan guruhda esa, 28% ga kamayganligi kuzatildi. Taloqning massasi esa, 7 va 14 kun davomida mikroelementlar kompleksi qabul qilgan guruhlarda gipotireozga nisbatan 13% ga kamayganligi aniqlandi. Shundan so'ng eksperimental hayvonlarning buyrakusti bezi massasi tekshirilganda, ikkala buyrakusti bezining massasi ham gipotireoz guruhida nazorat bilan taqqoslanganda, 24% ga ortganligi aniqlandi. Se mikroelementi 7 kun berilgan guruhda o'ng va chap buyrakusti bezlarining massasi 28% ga pasayganligi, 14 kun berilgan guruhda esa, o'ng buyrakusti beining massasi 33% ga, chap buyrakusti bezining massasi esa, 42% ga pasayganligi aniqlanib, nazorat guruhidan ham kamayganligi qayd etildi. Zn mikroelementi 7 kun berilgan guruhda esa, o'ng buyrakusti bezining massasi 24% ga kamayib, nazorat guruhiga tenglashganligi, chap buyrakusti bezining massasi esa, 30% ga pasayib nazorat guruhidan ham kam natija qayd etilganligi aniqlandi. Zn mikroelementi 14 kun berilgan guruhda esa, o'ng buyrakusti bezining massasi 40% ga, chap buyrakusti bezining massasi esa, 42% ga kamayishi, ya'ni nazorat guruhidan ham past natija qayd etganligi aniqlandi. Ikkala mikroelement kompleksini 7 kun davomida qabul qilgan guruhda esa, o'ng buyrakusti bezining massasi gipotireoz guruhiga nisbatan 33% ga, chap buyrakusti bezining massasi 44% ga pasayib, 14 kunlik guruhda esa, o'ng buyrakusti bezining massasi 33% ga, chap buyrakusti bezining massasi esa, 38% ga pasayganligi kuzatildi.

Qalqonsimon bez va buyrak usti bezlari o'rtasida ma'lum aloqa mavjud bo'lishi mumkinligi haqida nazariy taxminlar mavjud. Buning sababi, tirozin aminokislotasi qalqonsimon bez va steroid gormonlarini shakllantirish uchun umumiy substratdir. Qalqonsimon bez va buyrak usti bezlari og'irligi asosan yod, selen, rux mikroelementlari iste'moli, uning kimyoviy tabiati va dozasi bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin. Qalqonsimon bezning gipotireoz kasalligida qalqonsimon bez hamda buyrakusti bezining massasi ortishi bu ushbu organlar o'rtasida funktsional bog'liqlik mavjudligini taxmin qilishga imkon beradi [12].

Xulosa. Qalqonsimon bez gormonlarining normal faoliyat bajarishida bir nechta omillar ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ular orasida selen hamda rux mikroelementlari muhim ahamiyatga ega. Biz olib borgan tajribalarda mazkur mikroelementlarning kalamush vazn ko'rsatkichlariga ta'siri 7 hamda 14 kun davomida o'rganilib, natijalarga ko'ra qalqonsimon bezning gipotireoz kasalligida organizmda paydo bo'ladigan ortiqcha vaznlilik holatiga 7 kun davomida mikroelementlar qabul qilgan guruhda ijobiy natijalar qayd etildi. 14 kunlik guruhlarda esa, ko'rsatkichlar nazorat guruhidan ham pasayib ketganligi kuzatildi. Mikroelementlarning qalqonsimon bez funksiyasiga korreksiyalovchi ta'sir ko'rsatishi metabolizm darajasining ijobiy tomonga o'zgarishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Carle A, Knudsen N, Pedersen IB, Perrild, et al.Determinants of serum T4 and T3 at the time of diagnosis in oncological types of thyrotoxicosis: a population-based study. Eur. J. Endocrinol.2013; 169:537–545.

2. Biondi B, Kahaly J and Robertson R. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated

Disorders. Endocrine Reviews. 2022; 40(3):789–824

3. Ammar A, et al. Hyperthyroidism is Underdiagnosed and Undertreated in 3336 Patients. Annals of Surgery. 2018; 268(3):506- 512

4. Sanyal, D., & Raychaudhuri, M. (2016). Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. Indian journal of endocrinology and metabolism, 20(4), 554-557

5. Biondi B. Thyroid and obesity: An intriguing relationship. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):3614–3627.

6. Cady G, Landeryou T, Garratt M, Kopchick JJ, Qi N, Garcia-Galiano D, Elias CF, Myers MG Jr, Miller RA, Sandoval DA, Sadagurski M. Hypothalamic growth hormone receptor (GHR) controls hepatic glucose production in nutrient-sensing leptin receptor (LepRb) expressing neurons. Mol Metab. 2023;6(5):393–405.

7. Accorroni A, Saponaro F and Zucchi R. thyroid hormones and thyronamines. Heart Fail Rev. 2016;21: 373–90.

8. WorldHealth Organization. Obesity and Overweight. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ obesity-and-overweight (accessed on 9 July 2023).

9. Lobstein, T.; Brinsden, H.; Neveux, M. World Obesity Atlas 2022. World Obesity Federation. Available online: https://s3-eu west-1.amazonaws.com/ woffiles/World_Obesity_Atlas_2022.pdf (accessed on 1 December 2023). 20. Obesity Prevalence 2019. Available online: https://data.worldobesity.org/country/ slovakia-193/#data_prevalence (accessed on 1 December 2023).

10. Chooi, Y.C.; Ding, C.; Magkos, F. The epidemiology of obesity. Metabolism 2019, 92, 6–10. [CrossRef]

11. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev. (2014) 94:355–82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013

12. O.Ryabukha., M.Gregus Correlation Analysis as a Thyroid gland Adrenal glands and liver relationship Tool for Correcting hypothyroidism with organic and anorganic iodine // Procedia Computer Science 160 (2019) 598–603

РЕЗЮМЕ
ВЛИЯНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ СЕЛЕНА И ЦИНКА НА ВЕСОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Мамадалиева Шохиста Равилжон кизи, Юсупова Умида Рахмоновна

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугабека, Ташкент
mamadaliyevashohista849@gmail.com

Ключевые слова: *гипотиреоз, тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3), щитовидная железа, тимус, селезёнка, надпочечники.*

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции нормальных физиологических функций организма. Любые изменения уровня этих гормонов приводят к нарушению гомеостаза и влияют на функционирование различных систем организма. Гипотиреоз, в частности, является состоянием, обусловленным дефицитом гормонов щитовидной

железы, клинические проявления которого зависят от степени снижения функции железы и продолжительности патологического процесса. В этом контексте важно выявить соединения, оказывающие корректирующее действие на различные изменения, возникающие в организме при гипотиреозе щитовидной железы. Настоящее исследование было направлено на изучение влияния гипотиреоза щитовидной железы на общую массу крыс, а также массы щитовидной железы, тимуса, селезёнки и надпочечников, а также влияние селена (Se), цинка (Zn) и комплекса этих двух микроэлементов на указанные параметры.

SUMMARY
THE EFFECT OF SELENIUM AND ZINC MICROELEMENTS ON THE WEIGHT PARAMETERS OF RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Mamadaliyeva Shohista Raviljon qizi, Yusupova Umida Raxmonovna

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent
mamadaliyevashohista849@gmail.com

Keywords: *hypothyroidism, thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3), thyroid gland, thymus, spleen, adrenal glands.*

Thyroid hormones play an important role in regulating the normal physiological functions of the body. Any changes in the levels of these hormones lead to disruption of homeostasis and affect the functioning of various body systems. Hypothyroidism, in particular, is a condition caused by a deficiency of thyroid hormones, the clinical manifestations of which depend on the degree of thyroid gland function reduction and the duration of the pathological process. In this regard, it is important to identify compounds that exert corrective effects on various changes occurring in the body due to hypothyroidism of the thyroid gland. This study was conducted to investigate the effect of hypothyroidism of the thyroid gland on the overall mass of rats, as well as the mass of the thyroid gland, thymus, spleen, and adrenal glands, and to study the effects of selenium (Se), zinc (Zn), and the complex of both microelements on these parameters.

УДК 615.357.616-074

COMPARISON OF CYTOCHROME P450 (1A1/2, 2B11) ENZYME LEVELS IN LYMPHOCYTES BETWEEN PHENOBARBITAL-TREATED (PB) AND UNTREATED NORMAL SAMPLES USING ELISA TECHNIQUE

Mgotitir Ghaith Sajid Ibrahim, Aliaksei Sysa, Alena Zhyvitskaya, Eugeniy Gritskevitch

International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus
Aliaksei.sysa@iseu.by

Keywords: *CYP450, cytochrome P450 (1A1/2, 2B11), lymphocytes, phenobarbital, ELISA.*

The microsomal cytochrome P450 system facilitates the metabolism of a wide variety of pharmaceuticals such as phenobarbital. Its enzyme levels may vary in lymphocytes depending on treatment status. This study aimed to compare cytochrome P450 enzyme levels (1A1/2, 2B11) in lymphocytes between phenobarbital-treated (PB) and untreated samples. Eighty selected blood samples of epileptic patients and divided as 40 blood samples of epileptic patients who are treated with phenobarbital and other 40 epileptic patients who are not taking phenobarbital as antiepileptic drug. CYP450 enzyme levels were measured using ELISA. A significant increase in cytochrome P450 expression was observed in PB-treated samples. The mean CYP1A1/2 level increased from 17.28 to 20.41 pmol/mg protein, while CYP2B11 increased from 48.48 to 55.36 pmol/mg protein ($p = 0.0001$). This represents an approximate 15% relative increase compared to untreated samples. Phenobarbital significantly induces CYP450 enzymes (1A1/2 and 2B11) in lymphocytes. These findings highlight the potential clinical relevance of phenobarbital-induced enzyme induction, particularly in altering drug metabolism and drug–drug interactions in patients under phenobarbital therapy.

Introduction. The microsomal cytochrome P450 system enables the metabolism of several medications (Hermans et al., 2022). The cytochrome P450 superfamily consists of around 500 microsomal, mitochondrial, and bacterial proteins that participate in the metabolism of both endogenous and foreign substances.

Families 1, 2, and 3 have a crucial role in the biotransformation of xenobiotics and pharmaceuticals in humans, serving as the primary agents of detoxification (Wang et al., 2022). In biotransformation, a hydrophobic substrate is subjected to monooxygenation, resulting in a hydrophilic metabolite that may be readily eliminated in urine or bile. Paradoxically, biotransformation often leads to the metabolic activation of a substrate, as shown by procarcinogens, promuta-

gens, and prodrugs. The resulting active metabolites may have a mutagenic or carcinogenic impact by creating DNA adducts. Reactive oxygen species (ROS) are potentially harmful by-products of biotransformation. Reactive oxygen species alter the purine and pyrimidine bases of DNA, hence causing point mutations and strand breaks (Clayton, 2023).

Metabolic and genetic evidence regarding monooxygenase activation suggests that the monooxygenase system can be inhibited or activated by xenobiotics, which is of significant therapeutic relevance. The term induction denotes a dose-dependent increase in monooxygenase activity associated with a rise in CYP protein levels (Kısaçam et al., 2022).

Phenobarbital is a frequently employed hypnotic and antiepileptic drug that produces various effects on the liver, including abnormal hypertrophy, hyperproliferation, and disruption of energy homeostasis (Hermans et al., 2022). Furthermore, in both humans and rats, it functions as a fundamental inducer of the CYP2B, 2A, 2C, and 3A subfamilies; EH; various UGT, GST, and SULT isoforms; in addition to many influx and efflux drug transporters (Singh, 2022). Primarily, PB augments CYP2B expression via CAR activation; nevertheless, interactions with PXR have been seen. Furthermore, alternative pathways for PB-induced CAR activation, including phosphorylation-mediated signal regulation, have been suggested (Cantiello et al., 2022).

Extensive literature demonstrates that PB and PB-like compounds, which demonstrate analogous actions although missing evident structural similarities, activate drug-metabolizing enzymes (DMEs) in humans and animals, primarily CYP2B (Kurian and Wang, 2025). However, differences in the induction pattern among species have also been recorded. Relatively few data are available about the PB-dependent upregulation of hepatic CYPs in pigs, lambs, rabbits, chickens, or dogs, particularly in the context of veterinary animals. Nevertheless, contradictory in vitro results have been observed in equines (Hermans et al., 2022).

Significant discrepancies frequently arise between DME mRNA levels and the associated enzyme activities; thus, these post-translational variations, regardless of host and xenobiotic-related factors, may affect an individual animal's vulnerability to xenobiotics and the risk assessment for target species (Dohány, 2022). While phenobarbital has been extensively researched as a hepatic inducer of cytochrome P450 enzymes, data about its impact on enzyme expression in lymphocytes is few. Most existing investigations have mostly focused on liver tissue, but immunological cells, including lymphocytes, have been little investigated. This gap underscores the originality of the current study, which examines phenobarbital-induced regulation of CYP1A1/2 and CYP2B11 levels in lymphocytes by ELISA.Therefore, this study aims to compare the cytochrome p450 enzyme levels in lymphocytes between phenobarbital-treated (PB) and untreated normal samples.

Materials and Methods.

Samples. Eighty selected blood samples of epileptic patients and divided as 40 blood samples of epileptic patients who are treated with phenobarbital and other 40 epileptic patients who are not taking phenobarbital as antiepileptic drug. Patients ranged in their age from 20 to 45 years, with a male-to-female ratio of roughly 1:1. All participants were

deemed clinically healthy, with no history of hepatic or renal disorders, and were not taking any drugs that may affect cytochrome P450 metabolism.

ELISA assay. The test concept employs a particular enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. The plate is pre-coated with antibodies specific to particular human cytochrome P450 isoforms (1A1/2, 2B11). The individual human cytochrome P450 (1A1/2, 2B11) in the sample is introduced and binds to the antibodies immobilized on the wells (James et al., 2000) (Figure 1). Subsequently, biotinylated human cytochrome P450 (1A1/2, 2B11) is introduced and associates with cytochrome P450 in the sample. Streptavidin-HRP is then introduced and interacts with the biotinylated cytochrome P450 antibody. Following incubation, the Streptavidin-HRP is removed by washing. Subsequent to the washing stage, the substrate solution is introduced, resulting in color development that correlates directly with the quantity of human cytochrome P450 present. The reaction is concluded by the addition of an acidic stop solution, and the absorbance is assessed at 450 nm.

Statistical Analysis. All statistical analyses were conducted using GraphPad Prism version 9.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Data were presented as mean ± standard deviation (SD). Comparisons between treated and untreated groups were assessed using Student's t-test, with a p-value of <0.05 being statistically significant.

3.6ng/ml	Standard No.1	300µl Original Standard + 150µl Standard diluents
2.4ng/ml	Standard No.2	300µl Standard No.1 + 150µl Standard diluents
1.2ng/ml	Standard No.3	150µl Standard No.2 + 150µl Standard diluent
0.6ng/ml	Standard No.4	150µl Standard No.3 + 150µl Standard diluent
0.3ng/ml	Standard No.5	150µl Standard No.4 + 150µl Standard diluent

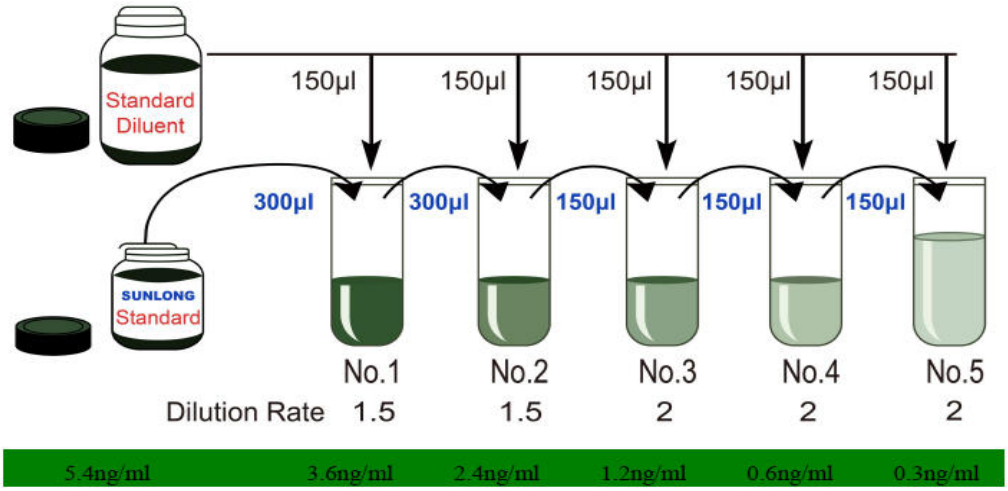


Figure 1. ELISA cytochrome P450 Test Kit

Human transforming growth factor beta ELISA for human cytochrome p450 (1A1/2, 2B11) in human serum, plasma, stock solution, or cell culture medium. The test will exclusively detect both natural and synthetic or mutated cytochrome P450.

Results and Discussion. The ELISA test was performed using the C kit, where all required steps were carried out according to the manufacturer's instructions and protocols. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed using specific antisera to deter-

mine the amount of individual cytochrome P450 enzymes (1A1/2, 2B11) in lymphocytes (Table 1).

Table 1. Comparison of the levels of individual cytochrome (P450) enzymes (1A1/2, 2B11) in lymphocytes between samples treated with phenobarbital (PB) and untreated normal cells

Cytochrome P450	Samples are not treated with phenobarbital		Samples treated with phenobarbital	
Number of values	40		40	
Minimum	1A1/2	2B11	1A1/2	2B11
	15.122 Pico m./mg p.	46.655 Pico m./mg p.	18.286 Pico m./mg p.	52.276 Pico m./mg p.
Maximum	19.448 Pico m./mg p.	50.321 Pico m./mg p.	22.538 Pico m./mg p.	58.448 Pico m./mg p.
Mean	17.285 Pico m./mg p.	48.488 Pico m./mg p.	20.412 Pico m./mg p.	55.362 Pico m./mg p.
Std. Deviation	±0.448860		± 1.11638	
P-value = 0.0001				

The ELISA test was sensitive at the nanogram level. The cytochrome P-450 content in PB was determined using the Minimum and Maximum values for the samples. The average specific contents of the enzymes (1A1/2, 2B11) were found, according to Table 1, in untreated lymphocytes from the samples, which were determined using the ELISA test.

ELISA, 17.285 Pico m./mg p., 48.488 Pico m./mg p., respectively, of the total visually determined P450, while in samples (40) in which phenobarbital (PB) was used, its use led to a significant increase in the enzyme content (1A1/2, 2B11,) to 20.412 Pico m./mg p. , 55.362 Pico m./mg p, respectively, in lymphocyte cells of samples (40) treated with phenobarbital (PB), which led to significant relative changes in P450 enzymes by up to 15% compared to samples not treated with phenobarbital (PB), and the reason may certainly be due to the fact that the drug phenobarbital (PB) has led to the stimulation of the production of these enzymes. The side effects of using this drug for epileptics are still there. From here we may also conclude that this ELISA method is a useful tool for studying the possible effects (induction/suppression) of foreign substances on the expression of P450 enzymes in blood serum.

These results may be consistent with a study by Rendic (2021), in which P450 PB was produced extensively by endothelial cells in the liver, lung, intestine,

some lymph nodes, and mucosal lymphocytes. A study by Burlaka and Burlaka (2020) demonstrated that neural activation can create "gateways" for T cells by increasing the expression of P450 enzymes and increasing the production of interleukins, leading to increased regional expression of 1A1/2, 2B11, and the accumulation of 1A1/2, 2B11+ T cells.

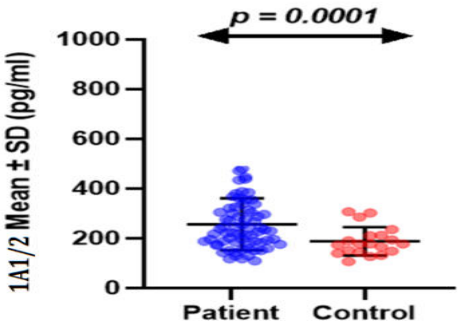


Figure 2. **Expression of individual cytochrome P450 1A1/2**

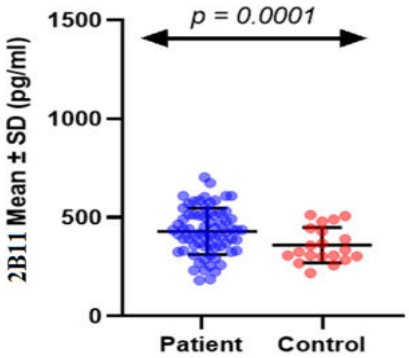


Figure 3. **Expression of individual cytochrome P450 2B11**

This antigen may synergize with the intestinal wall and stimulate increased production of other cytokines. It is very clear that the percentage of cytochrome (P450) sub-enzymes increased. According to Figure 2, we may notice an increase in the expression of individual cytochrome (P450) (1A1/2) by a percentage that may reach 16.5% of the normal state of the enzyme before treatment with the drug phenobarbital (PB), while we notice, according to Figure 3, an increase in the expression of individual cytochrome (P450) sub-enzyme (2B11) that may reach 13.5%, as there is an increase in the general rate of the cytochrome (P450) enzyme of up to 15% of the normal rate of the presence of this enzyme in the blood with the difference in the percentages of sub-enzymes.

This result is largely consistent with the results of the study (Tao et al., 2020), which confirmed the potential role of drug-metabolizing enzymes in gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity resulting from chemotherapy.

Darnaud et al. (2023) examined CYP450 and P-glycoprotein phenotyping in volunteers and patients. This research used a Basel cocktail to evaluate CYP450 and P-glycoprotein phenotyping indices in healthy volunteers and patients receiving psychiatric medicines, including phenobarbital. Despite the absence of lymphocyte enzyme level measurements, the authors determined tolerance intervals for CYP2C19 and CYP3A4 activity in vivo, highlighting phenobarbital's systemic inductive capacity. Cai et al. (2021) provided an updated overview of the roles of PXR and CAR in liver physiology. This study investigated HepaRG cells and showed that phenobarbital significantly activates the constitutive androstane receptor (CAR), resulting in the stimulation of CYP2B6 and CYP3A4, but the activation of the pregnane X receptor (PXR) was less prominent. The engagement of this receptor, which is unique to both species and tissue, presumably corresponds to the varied induction seen in extrahepatic cells, including lymphocytes.

The increase of CYP1A1/2 and CYP2B11 in lymphocytes likely indicates

simultaneous hepatic induction, which may expedite the clearance of co-administered antiepileptic medications (e.g., phenytoin, carbamazepine) and diminish their therapeutic concentrations. Increased CYP2B6/CYP3A4 activity may modify the metabolism of analgesics, psychotropics, and hormonal contraceptives, requiring dosage modifications.

Non-genetic variables, such inflammation or concomitant drugs, might alter patients' metabolizer phenotypes (e.g., transitioning from intermediate to quick metabolizer), hence complicating antiseizure drug dosage and increasing seizure risk.

Conclusion. The results demonstrate that phenobarbital significantly upregulates the expression of CYP1A1/2 and CYP2B11 in lymphocytes, with mean CYP1A1/2 levels rising from 17.28 to 20.41 pmol/mg protein and mean CYP2B11 levels from 48.48 to 55.36 pmol/mg protein ($p = 0.0001$), corresponding to an approximate 15% relative increase. This coordinated induction of CYP450 enzymes in immune cells underscores phenobarbital's impact on drug metabolism during long-term therapy. The observed elevations in lymphocyte CYP450 activity may accelerate the clearance of concomitant agents such as phenytoin and carbamazepine, potentially lowering their effective plasma concentrations and necessitating dose adjustments. Furthermore, alterations in the metabolism of analgesics, psychotropics, and hormonal contraceptives may require enhanced clinical monitoring and therapeutic optimization.

REFERENCES

1. Burlaka, V.S.; Burlaka, A.A. (2020) Cytochrome P450 content in primary tumors and liver metastases of patients with metastatic colorectal cancer. *Exp. Oncol*. 2020, 42, 1–3.

2. Cantiello, M., Carletti, M., Giantin, M., Gardini, G., Capolongo, F., Cascio, P., Nebbia, C. (2022). Induction by phenobarbital of phase I and II xenobiotic-metabolizing enzymes in bovine liver: An overall catalytic and immunochemical characterization. *International journal of molecular sciences*, *23*(7), 3564.

3. Darnaud, L., Delage, C., Daali, Y., Trouvin, A. P., Perrot, S., Khoudour, N., Merise, N., Labat, L., Etain, B., Bellivier, F., Lloret-Linares, C., Bloch, V., Curis, E., Declèves, X. (2023). Phenotyping Indices of CYP450 and P-Glycoprotein in Human Volunteers and in Patients Treated with Painkillers or Psychotropic Drugs. *Pharmaceutics*, *15*(3), 979. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030979

4. Hermans, M., Charalambous, M., Pakozdy, A., Eisl-Glantschnigg, U., Neßler, J., Van Meervenne, S. A., Bhatti, S. F. (2022). Evaluation of the effect of phenobarbital administration on the biochemistry profile, with a focus on serum liver values, in epileptic cats. *Journal of feline medicine and surgery*, *24*(6), 530-538.

5. James K. Roche, Clovis A. P. Martins,1 Rosana Cosme,1 Ronald Fayer,2 and Richard L. Guerrant,(2000), Transforming Growth Factor β1 Ameliorates Intestinal Epithelial Barrier Disruption by Cryptosporidium parvum In Vitro in the Absence of Mucosal T Lymphocytes, *Infect Immun*.; 68(10): 5635–5644. doi: 10.1128/iai.68.10.5635-5644.

6. Kısaçam, M. A., Kocamüftüoğlu, G. O., Tektemur, N. K., Ozan, P. S. T. (2022). The evaluation of the therapeutic potential of hesperetin on diethylnitrosamine and phenobarbital induced liver injury in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *69*(2), 149-156.

7. Kurian, R., Wang, H. (2025). Prodrugs in oncology: bioactivation and impact on therapeutic efficacy and toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(3), 988.

8. Rendic, S.P. (2021) Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. *Arch. Toxicol*. 2021, 95, 1535–1546.

9. Singh, S. (2022). Piperine: An Alkaloid from Piper Species with a Wide Range of Therapeutic Properties. *The Chemistry inside Spices & Herbs: Research and Development: Volume 2*, *2*, 105-161.

10. Tao, G.; Huang, J.; Moorthy, B.; Wang, C.; Hu, M.; Gao, S.; Ghose, R. (2020) Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2020, 16, 1109–1124.

11. Wang, S., Zhang, T., Liu, X., Yang, Z., Li, L., Shan, D., Wang, Q. (2022). Toxicity and toxicokinetics of the ethanol extract of Zuojin formula. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, *22*(1), 220.

REZUME
FENOBARBITAL BILAN DAVOLANGAN (PB) VA DAVOLANMAGAN NORMAL NAMUNALARDAGI LIMFOTSITLARDAGI SITOXROM P450 (1A1/2, 2B11) FERMENTI DARAJALARINING ELISA USULI YORDAMIDA SOLISHTIRISHI

Mgotitir Ghaith Sajid Ibrahim, Aliaksei Sysa, Alena Zhyvitskaya, Eugeniy Gritskevitch

Belarus Davlat Universiteti Xalqaro Saxarov Atrof-muhit Instituti, Minsk, Belarus
Aliaksei.sysa@iseu.by

Kalit so'zlar: *CYP450, sitoxrom P450 (1A1/2, 2B11), limfotsitlar, fenobarbital, ELISA.*

Mikrosomal sitoxrom P450 tizimi fenobarbital kabi turli xil farmatsevtik preparatlarning metabolizmida ishtirok etadi. Unga tegishli fermentlar darajasi davolash holatiga qarab limfotsitlarda farq qilishi mumkin. Ushbu tadqiqotning maqsadi fenobarbital bilan davolangan (PB) va davolanmagan namunalardagi limfotsitlardagi sitoxrom P450 fermentlari (1A1/2, 2B11) darajasini solishtirishdan iborat. Tadqiqot uchun 80 ta epileptik bemorlarning qon namunalari tanlab olindi va ular 40 ta fenobarbital bilan davolangan va 40 ta fenobarbitalsiz davolangan epileptik bemorlarning namunalariga bo'lingan. CYP450 fermenti darajalari ELISA usuli yordamida o'lchangan. Fenobarbital bilan davolangan namunalarda sitoxrom P450 ekspressiyasining sezilarli darajada oshgani kuzatildi. O'rtacha CYP1A1/2 darajasi 17.28 dan 20.41 pmol/mg protein ga, CYP2B11 darajasi esa 48.48 dan 55.36 pmol/mg protein ga ko'tarildi ($p = 0.0001$). Bu davolanmagan namunalarga nisbatan taxminan 15% nisbiy o'sishni ifodalaydi. Xulosa:

Fenobarbital limfotsitlardagi CYP450 fermentlarini (1A1/2 va 2B11) sezilarli darajada induksiya qiladi. Bu topilmalar, ayniqsa fenobarbital terapiyasi ostidagi bemorlarda dori metabolizmi va dori-dori o'zaro ta'sirini o'zgartirishda fenobarbital qo'zg'atgan ferment induksiyasining potensial klinik ahamiyatini ta'kidlaydi.

РЕЗЮМЕ
СРАВНЕНИЕ УРОВНЕЙ ФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450 (1A1/2, 2B11) В ЛИМФОЦИТАХ МЕЖДУ ОБРАБОТАННЫМИ ФЕНОБАРБИТАЛОМ (PB) И НЕОБРАБОТАННЫМИ ОБРАЗЦАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ELISA

Мгоитир Гаит Саджид Ибрахим, Алексей Сыса, Елена Живицкая, Евгений Грицкевич

Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь
Aliaksei.sysa@iseu.by

Ключевые слова: *CYP450, цитохром P450 (1A1/2, 2B11), лимфоциты, фенобарбитал, ELISA.*

Микросомальная система цитохрома P450 способствует метаболизму широкого спектра фармацевтических препаратов, например, таких как фенобарбитал. Уровни ферментов в лимфоцитах могут варьироваться в зависимости от статуса лечения. Данное исследование направлено на сравнение уровней ферментов цитохрома P450 (1A1/2, 2B11) в лимфоцитах между обработанными фенобарбиталом (PB) и необработанными образцами. Было отобрано восемьдесят образцов крови больных эпилепсией и разделены на 40 образцов крови пациентов с эпилепсией, которые лечатся фенобарбиталом, и другие 40 образцов пациентов с эпилепсией, которые не принимают фенобарбитал в качестве противоэпилептического препарата. Уровни ферментов CYP450 измерялись с помощью метода ELISA. В образцах, обработанных PB, наблюдалось значительное увеличение экспрессии цитохрома P450. Средний уровень CYP1A1/2 увеличился с 17,28 до 20,41 пмоль/мг белка, в то время как CYP2B11 увеличился с 48,48 до 55,36 пмоль/мг белка (p = 0,0001). Это представляет собой приблизительно 15% относительное увеличение по сравнению с необработанными образцами. Фенобарбитал значимо индуцирует ферменты CYP450 (1A1/2 и 2B11) в лимфоцитах. Эти findings highlight полученные данные подчеркивают потенциальную клиническую значимость индукции ферментов, вызванной фенобарбиталом, особенно в изменении метаболизма лекарств и лекарственных взаимодействий у пациентов, находящихся на терапии фенобарбиталом.

УДК: 57.089.23:612.821.2

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛА G-11 НА ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ В СИНАПТОСОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Мухторов Алишер Абдугафор угли[1], Манопова Мафтуна Ильхам кизи[1], Хошимов Нозимжон Нумонжонович[2], Рахимов Рахатилла Нуруллаевич,[3] Рахмонова Шахноза Эркиновна[4]

[1]Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент, Узбекистан
[2]Институт биофизики и биохимии при НУУз им. М.Улугбека, Ташкент, Узбекистан
[3]Институт биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова, Ташкент, Узбекистан
[4]Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан
alik_evros@mail.ru
manapovamaftuna@gmail.com

Ключевые слова: *синаптосомы, полифенолы, потенциал-зависимые кальциевые каналы, кальциевый гомеостаз, активаторы и блокаторы кальциевых каналов.*

Кальций играет ключевую роль в регуляции нейрональной активности, обеспечивая процессы экзоцитоза медиаторов, синаптической пластичности и поддержания возбудимости мембран. В настоящей работе исследовано влияние полифенола G-11 на кальциевый транспорт в синаптосомах головного мозга крыс. Синаптосомы были выделены методом дифференциального центрифугирования, а концентрация кальция оценивалась по интенсивности флуоресценции кальций-чувствительного зонда ХТЦ (хлотетрациклин) с использованием флуориметрии. В исследовании изучено влияние полифенола G-11 на кальциевый обмен в синаптосомах. Показано, что он изменяет интенсивность флуоресценции кальций-чувствительного зонда, что указывает на его потенциальное модулирующее действие через потенциал-зависимые кальциевые каналы. Однако, для уточнения молекулярных мишеней необходимы дополнительные исследования.

Поддержание гомеостаза ионов кальция имеет решающее значение для поддержания оптимальных условий для физиологических процессов, происходящих в нервной системе. Они могут существовать в различных формах, наиболее распространенной из которых является свободный Ca^{2+}. Они участвуют в ряде процессов в нервной системе, таких как нейротрансмиссия, синаптическая пластичность, регуляция внутриклеточной передачи, апоптоз и потенциалы действия. С другой стороны, нарушение гомеостаза ионов кальция, приводящее к чрезмерному притоку Ca^{2+} в клетки, может привести к апоптозу и эксайтотоксичности, что приводит к повреждению нервных клеток. Ионы

Ca^{2+} также играют ключевую роль в механизмах мышечного сокращения, в том числе контролируемых нервной системой. Ионы Ca^{2+} также связаны с такими белками, как кальмодулин, который активирует кальций-зависимую протеинкиназу, регулирующую процессы, связанные с памятью и обучением [8, 9]. Ca^{2+} участвует в патологических процессах, лежащих в основе многих неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БГ), эпилепсия и мигрень [3]. Более того, он способствует усилению окислительного стресса и чрезмерной активации микроглии, которые также лежат в основе нейродегенеративных процессов, приводящих к развитию заболевания [1]. Поддержание правильного гомеостаза кальция необходимо для нормальной работы нейронов, и любое нарушение регуляции его сигнальных путей может привести к значительным изменениям в нейронных процессах [4].

Особое внимание в последние годы привлекают природные полифенольные соединения, обладающие широким спектром биологических эффектов. Полифенолы, присутствующие в растениях, продовольственном сырье и лекарственных травах, проявляют антиоксидантные, противовоспалительные и нейропротекторные свойства. Ряд исследований показал, что эти вещества способны модулировать работу кальциевых каналов, снижая избыточный кальциевый вход и тем самым препятствуя каскадам, приводящим к нейрональной дисфункции и гибели клеток, что ассоциировано со снижением риска деменции [2,7]. Исследования показывают, что их концентрации в мозге обычно невысоки — ниже 1 нмоль/г ткани, причём распределение, как правило, не зависит от конкретных областей мозга [6,10]. Эти данные свидетельствуют о том, что полифенолы пересекают гематоэнцефалический барьер и способны оказывать прямое нейропротекторное действие. Однако механизмы их всасывания, метаболизма, внутриклеточного накопления и выведения изучены недостаточно, что определяет необходимость дальнейших исследований.

В данном исследовании мы проверили действие полифенола G-11 растительного происхождения, предоставленного сотрудниками Института биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова, на динамику мембранносвязанного кальция в суспензии изолированных синаптосом головного мозга здоровых крыс. В ходе эксперимента, был проведен анализ суспензии синаптосом инкубированных с данным полифенолом с использованием ряда известных активаторов и блокаторов кальциевых каналов.

Совокупность данных указывает на то, что дисбаланс кальциевого обмена является универсальным механизмом нейродегенеративного повреждения, а регуляция кальциевых каналов — перспективной терапевтической стратегией.

Материалы и методы. Для выделения синаптосом использовался метод дифференциального центрифугирования. Метод начинается с мягкого разрушения (гомогенизации) нервной ткани в 10 мл 0.32М растворе сахарозы, чтобы сохранить целостность клеточных компартментов. Полученный гомогенат подвергают серии

центрифугирований с постепенно возрастающей силой (ускорения) и временем. Сначала отбираются более крупные фракции (ядра, обломки ткани), затем меньшие компоненты, в конце — фракция, обогащённая синаптосомами. Сохранение ключевых синаптических характеристик in vitro и отсутствие несинаптических компонентов способствуют эффективности этого метода изоляции [5].

Для оценки концентрации мембранносвязанного кальция использовался флуоресцентный зонд хлортетрациклин (ХТЦ), обладающий высокой специфичностью к Ca^{2+}, ассоциированному с мембранами. В свободном состоянии ХТЦ характеризуется низкой флуоресценцией, однако при образовании комплекса с ионами кальция его квантовый выход значительно возрастает. Благодаря способности связываться с кальцием, локализованным вблизи липидного бислоя и мембранных белков, данный краситель позволяет регистрировать именно мембранносвязанный, а не цитозольный кальций. При возбуждении в ультрафиолетовом диапазоне (380–400 нм) комплекс Ca^{2+}+ХТЦ излучает интенсивную жёлто-зелёную флуоресценцию (λmax ~ 530 нм), что обеспечивает возможность количественного измерения изменений интенсивности флуоресценции методом флуориметрии в реальном времени. Синаптосомы инкубировались в буферном растворе с добавлением полифенола G-11 в количестве 75мкМ за исключением контрольных образцом суспензии синаптосом.

Результаты и обсуждение. В нашем эксперименте было обнаружено, что при инкубации синаптосом с Глутаматом (100 мкМ) интенсивность флуорисценции снижалась на 13.7% (рис.1) , что в свою очередь приводило к снижению концентрации мембранносвязанного Ca^{2}. Базовый уровень интенсивности флуоресценции в контрольной группе синаптосом был условно принят за 100%, что позволило использовать его в качестве точки отсчёта для последующего анализа. Инкубирование с полифенолом G-11 (75 мкМ) приводило к достоверному увеличению интенсивности флуоресценции по сравнению с контролем на 17%, что указывает на его возможное ингибирующее действие на кальциевые каналы (рис.2). Полученные данные позволяют предположить, что полифенол G-11 действует как антагонист кальциевых каналов, снижая избыточный кальциевый приток и тем самым препятствуя каскадам, связанным с нейрональной дисфункцией.

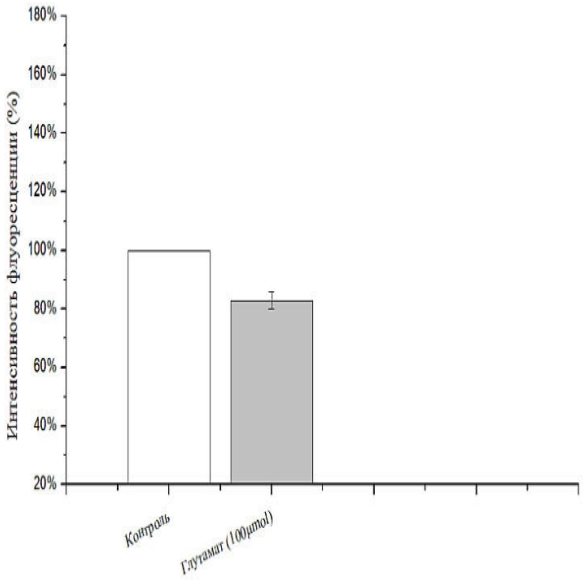


Рис.1. **Соотношение интенсивности флуоресценции в контрольной группе и на фоне Глутамата (100мкМ). Интенсивность флуоресценции (380–400 нм) Степень достоверности P < 0.05 (n=4)**

Далее, для уточнения механизма действия полифенола G-11 были проведены эксперименты с использованием известных активаторов и блокаторов кальциевых каналов (рис.2).

Добавление глутамата (100 мкМ) на фоне действия полифенола G-11 сопровождалось снижением интенсивности флуоресценции, отражающей уровень мембранносвязанного Ca^{2+}, на 21% по сравнению с группой синаптосом, инкубированных только с полифенолом. Данный эффект указывает на активацию кальциевого входа, что частично преодолевает ингибирующее действие полифенола на кальциевые каналы.

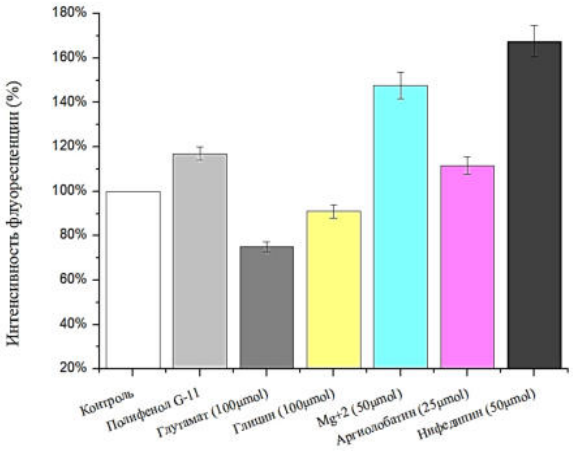


Рис.2. **Интенсивность флуоресценции на фоне ряда известных активаторов и блокаторов кальциевых каналов по отношению к суспензии синаптосом инкубированных с полифенолом G-11 (75 мкМ). Интенсивность флуоресценции (380–400 нм). Степень достоверности P < 0.05 (n=4)**

Полученные результаты позволяют предположить, что в условиях стимуляции глутаматом задействуются дополнительные пути кальциевого транспорта, в том числе через NMDA- и AMPA-рецепторы, которые способны вносить вклад в общий кальциевый гомеостаз синаптосом. Таким образом, полифенол G-11 не полностью блокирует кальциевый приток, а скорее ограничивает его чрезмерную активацию, сохраняя возможность физиологической регуляции кальциевого сигнала.

Введение глицина (100 мкМ), известного кофактора NMDA-рецепторов и активатора кальциевых каналов, сопровождалось снижением интенсивности флуоресценции лишь на 12% по сравнению с группой, инкубированной с полифенолом G-11, что также свидетельствует о частичной активации заблокированных рецепторов. Этот эффект оказался менее выраженным, чем при действии глутамата, что может быть связано с различиями в механизмах активации рецепторных комплексов и их вкладом в кальциевый транспорт. Учитывая, что глицин действует преимущественно как ко-агонист NMDA-рецепторов, можно предположить, что полифенол G-11 в большей степени влияет именно на этот тип кальциевых каналов. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать полифенол G-11 как селективный модулятор кальциевого входа, ограничивающий чрезмерное повышение мембранносвязанного Ca^{2+} при сохранении физиологической активности рецептор-опосредованных каналов.

На фоне полифенола Mg^{2+} (5мкМ), аргиолобатин (25мкМ) и нифедипин (50мкМ) соответственно приводили к выраженному увеличению интенсивности флуоресценции, что отражает рост мембранносвязанного Ca^{2+} — до 67,6% относительно суспензии синаптосом, инкубированных с полифенолом G-11. Полученные данные ука-

зывают на их способность усиливать блокирующий эффект на кальциевый вход, вероятно, через потенциалзависимые кальциевые каналы. Сходное направление действия этих веществ, принадлежащих к различным фармакологическим группам, подтверждает ключевую роль потенциалзависимых кальциевых каналов в реализации эффектов полифенола G-11. Такой результат позволяет предположить, что исследуемый полифенол взаимодействует с теми же мишенями, что и классические блокаторы кальциевых каналов, и может рассматриваться как перспективный кандидат для разработки нейропротекторных средств, направленных на коррекцию кальциевого гомеостаза.

Выводы. Полифенол G-11 вызывал достоверную модуляцию интенсивности флуоресценции в синаптосомах, указывая на влияние на динамику кальция в пресинаптических терминалях. Частичное восстановление сигнала под действием глутамата и глицина, а также выраженная реакция на Mg^{2+}, аргиолобатин и нифедипин свидетельствуют о вовлечении как рецептор-опосредованных, так и потенциал-зависимых путей кальциевого транспорта. Тем не менее для однозначного определения молекулярной мишени полифенола G-11 необходимы дополнительные экспериментальные подтверждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baracaldo-Santamaría, D.; Avendaño-Lopez, S.S.; Ariza-Salamanca, D.F.; Rodriguez-Giraldo, M.; Calderon-Ospina, C.A.; González-Reyes, R.E.; Nava-Mesa, M.O. Role of calcium modulation in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 9067.

2. Beking K. and Vieira A., Flavonoid intake and disability-adjusted life years due to Alzheimers and related dementias: a population-based study involving twenty-three developed countries, Public Health Nutrition. (2010) 13, no. 9, P. 1403–1409.

3. Guan, P.P.; Cao, L.L.; Wang, P. Elevating the levels of calcium ions exacerbate Alzheimer's disease via inducing the production and aggregation of β-amyloid protein and phosphorylated tau. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 5900.

4. Mark, M.D.; Schwitalla, J.C.; Groemmke, M.; Herlitze, S. Keeping our calcium in balance to maintain our balance. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017, 483, 1040–1050.

5. Massaro Tieze, S., Chandra, S. S., Vidyadhara, D. J. Subcellular Fractionation for the Isolation of Synaptic Components from the Murine Brain. J. Vis. Exp. (187), e64574, doi:10.3791/64574 (2022).

6. Milbury P. E. and Kalt W., Xenobiotic metabolism and berry flavonoid transport across the blood? Brain barrier, Journal of Agricultural and Food Chemistry. (2010) 58, no. 7, P. 3950–3956.

7. Nurk E., Refsum H., Drevon C. A., Tell G. S., Nygaard H. A., Engedal K., and Smith A. D., Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance1-3, Journal of Nutrition. (2009) 139, no. 1, P. 120–127.

8. Pikor, D.; Hurła, M.; Słowikowski, B.; Szymanowicz, O.; Poszwa, J.; Banaszek, N.; Drelichowska, A.; Jagodziński, P.P.; Kozubski, W.; Dorszewska, J. Calcium Ions in the Physiology and Pathology of the Central Nervous System. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, P. 13133.

9. Seibert, M.J.; Evans, C.S.; Stanley, K.S.; Wu, Z.; Chapman, E.R. Synaptotagmin 9 modulates spontaneous neurotransmitter release in striatal neurons by regulating substance P secretion. J. Neurosci. 2023, 43, 1475–1491.

10. Schaffer S. and Halliwell B., Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations, Genes & Nutrition. (2012) 7, no. 2, P. 99–109.

REZYUME
G-11 POLIFENOLINING KALAMUSHLAR BOSH MIYASI SINAPTOSOMALARIDA KALSIY TRANSPORTIGA TA'SIRI.

Muxtorov Alisher Abdugafor o'g'li[1], Manopova Maftuna Ilxam qizi[1], Hoshimov Nozimjon Numonjonovich.[2], Raximov Rahmatilla Nurullaevich,[3] Raxmonova Shahnoza Erkinovna[4]

[1] Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti, Toshkent, O'zbekiston
[2]M.Ulug'bek nomidagi O'zMU Biofizika va biokimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston
[3]Akademik A.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston
[4]Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

alik_evros@mail.ru
manapovamaftuna@gmail.com

Kalit so'zlar: *sinaptosomalar, polifenollar, potensialga bog'liq kalsiy kanallari, kalsiy gomeostazi, kalsiy kanallari aktivatorlari va blokatorlari.*

Ca^{2+} neyron faolligini boshqarishda asosiy rol o'ynaydi, mediatorlarning ekzotsitoz jarayonlarini, sinaptik plastiklikni va membranalarning qo'zg'aluvchanligini ta'minlaydi. Ushbu ishda G-11 polifenolining kalamushlar bosh miyasi sinaptosomalarida kalsiy transportiga ta'siri o'rganildi. Sinaptosomalar differensial sentrifugalash usulida ajratib olindi va kalsiy konsentratsiyasi kalsiyga sezgir XTS (xlotetratsiklin) zondining fluoressensiya intensivligi bo'yicha fluorimetriya yordamida baholandi. Tadqiqotda G-11 polifenolining sinaptosomalarda kalsiy almashinuviga ta'siri o'rganildi. U kalsiyga sezgir zondning fluoressensiya intensivligini o'zgartirishi ko'rsatilgan, bu uning potensialga bog'liq kalsiy kanallari orqali potensial modulyatsiyalovchi ta'sirini ko'rsatadi. Biroq, molekulyar nishonlarni aniqlashtirish uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

SUMMARY
THE EFFECT OF POLYPHENOL G-11 ON CALCIUM TRANSPORT IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES

Mukhtorov Alisher Abdugaffor ugli[1], Manopova Maftuna Ilkham qizi[1], Khoshimov Nozimjon Numonjonovich.[2], Raximov Rakhmatilla Nurullaevich,[3] Rakhmonova Shakhnoza Erkinovna[4]

[1]National university of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Uzbekistan
[2]Institute of Biophysics and Biochemistry at Mirzo Ulugbek National, Tashkent, Uzbekistan
[3]Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A.S. Sadykov, Tashkent, Uzbekistan
[4]Tashkent state medical university, Tashkent, Uzbekistan

alik_evros@mail.ru
manapovamaftuna@gmail.com

Keywords: *synaptosomes, polyphenols, voltage-dependent calcium channels, calcium homeostasis, calcium channel activators and blockers.*

Ca^{2+} plays a key role in the regulation of neuronal activity, supporting processes of neurotransmitter exocytosis, synaptic plasticity, and maintenance of membrane excitability. In this study, the effect of polyphenol G-11 on calcium transport in rat brain synaptosomes was investigated. Synaptosomes were isolated by differential centrifugation, and calcium concentration was assessed by the fluorescence intensity of the calcium-sensitive probe HTC (chlortetracycline) using fluorimetry. The study demonstrated that polyphenol G-11 alters the fluorescence intensity of the calcium-sensitive probe, indicating its potential modulatory effect through voltage-dependent calcium channels. However, further research is required to clarify its molecular targets.

УДК:618.14-002-089.168.1-084

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Нигматова Гулнара Махсудовна

Ташкентский Государственный Медицинский Университет
nigmatovagm@rambler.ru

Ключевые слова: *послеродовый эндометрит, липидный обмен печени.*

Актуальность проблемы послеродового эндометрита определяется значимыми финансовыми затратами, возможными осложнениями, которые могут быть причинами материнской смертности. Наиболее действенный путь снижения частоты послеродового эндометрита, лежит в выявлении факторов риска развития данной патологии, в разработке эффективных программ прогнозирования и профилактики

Цель исследования: обосновать персонализированный подход к лечению послеродового эндометрита.

Проведено клиническое наблюдение и клинико-биохимическое исследование у 20 родильниц, послеродовый период которых осложнился эндометритом, из них 10 родильниц, получали традиционную антибактериальную терапию послеродового эндометрита и 10 родильницам с данной патологией наряду с традиционной терапией применяли гепатопротекторный препарат «Фосфоглив» по 2,5 г внутривенно в течение 5 дней. Диагноз ПЭ ставился на основании клинических данных, результатов клинико-лабораторных исследований и УЗИ матки. Оценку показателей липидного обмена печени проводили в сыворотке крови родильниц на фотоэлектроколориметре.

Лечение послеродового эндометрита должно быть комплексным и индивидуально подобранным. При определении нарушения показателей липидного обмена печени необходимо включать в комплекс терапии препараты, улучшающие её функциональное состояние. Включение гепатопротекторного препарата с гиполипидемическим эффектом – «Фосфоглив» в комплекс лечения родильниц с послеродовым эндометритом обеспечивает коррекцию дисметаболизма липидов, способствует восстановлению функциональной активности печени, а также снижению степени инфицирования.

В последнее десятилетие во всем мире отмечается рост послеродовых инфекций. Частота послеродового эндометрита (ПЭ) варьирует в связи с отсутствием унифицированных критериев и колеблется в пределах от 2% до 10% и несколько чаще развивается после операции кесарево сечение (от 2,5 до 20%).Частота ПЭ составляет 3-8%, при патологических родах – 10 – 20 %, а у женщин с высоким инфекци-

онным риском – 13,3-54,3% [2,4].Актуальность проблемы ПЭ определяется значимыми финансовыми затратами, возможными осложнениями (перитонит, сепсис, септический шок), которые могут быть причинами материнской смертности. Не вызывает сомнения, что наиболее действенный путь снижения частоты ПЭ, лежит в выявлении факторов риска развития данной патологии, в разработке эффективных программ прогнозирования и профилактики [3].Широкое применение в современном клиническом акушерстве антибактериальных препаратов с профилактической и лечебной целями достаточно быстро привело не только к селекции резистентных штаммов бактерий [2], но и изменению клинической картины послеродовых воспалительных осложнений [1,5].Данный факт обосновывает особенности клинического течения ПЭ у родильниц после спонтанных и оперативных родов на современном этапе. В связи с этим отечественными и зарубежными учеными ведется активный поиск адекватных и доступных в рутинной акушерской практике алгоритмов и программ по прогнозированию ПЭ, что позволит проводить своевременную профилактику развития данной патологии. Помимо того, появится возможность обоснованного перевода беременных, угрожаемых по развитию ПЭ, для родоразрешения в более специализированные акушерские стационары, что позволит своевременно оказать адекватную терапию с привлечением высококвалифицированных специалистов [6].

Цель исследования: обосновать персонализированный подход к лечению послеродового эндометрита.

Материалы и методы исследования. Нами проведено клиническое наблюдение и ряд клинико-биохимических исследований у 20 родильниц, послеродовый период которых осложнился эндометритом. В зависимости от фармакотерапии пациентки были разделены на 2 группы: основную группу составили 10 родильниц, получавшие традиционную антибактериальную терапию послеродового эндометрита, описанную в методических рекомендациях [10, 73], в группу сравнения включены 10 родильниц с данной патологией, получавшие традиционную терапию с включением гепатопротекторного препарата «Фосфоглив» по 2,5 г внутривенно в течение 5 дней. 30 родильниц с физиологически протекающим послеродовым периодом составили контрольную группу. Диагноз ПЭ ставился на основании клинических данных (повышение температуры тела, болезненность и тестоватость матки при пальпации, мутность и ихорозный запах лохий, субинволюция матки и лохиометра), результатов клинико-лабораторных исследований и УЗИ матки. Оценку показателей липидного обмена печени проводили в сыворотке крови родильниц по методикам, описанным в биохимических справочниках, на фотоэлектроколориметре. Возраст обследованных нами родильниц колебался от 18 до 40 лет и, в среднем, составил у больных с ПЭ 26,2±2,1 года, в группе родильниц с нормальным течением пуэрперия – 26,3±2,1 года. Больше половины заболевших родильниц (65,8%) составили первородящие. Соматическая патология имелась у подавляющего большинства родильниц. Первое место среди их разнообразия помимо острых инфекционных заболеваний в детском

возрасте, занимал хронический пиелонефрит, который имел место у 25,0% больных с ПЭ. Нами выявлено, что анемией страдало 30,0% родильниц с ПЭ. Из гинекологических заболеваний предрасполагает возникновению ПЭ хронический аднексит. Об этом свидетельствовали частота его встречаемости у заболевших в 3-4 раза чаще, чем у родильниц с нормальным течением пуэрперия. Кольпит в 3 раза чаще имел место у родильниц с ПЭ. Наличие эрозии шейки матки чаще встречалось у родильниц с ПЭ, так как эрозивная поверхность может служить входными воротами для проникновения инфекции в полость матки. Артифициальные аборты встречались у каждой второй родильницы среди заболевших. Из осложнений беременности к факторам риска нами были отнесены гипертензивные состояния во время беременности, которые имели место у 26% родильниц с ПЭ. Данная патология, как известно, вызывает нарушение микроциркуляции в мелких сосудах матки, вследствие чего создаются благоприятные условия для роста и размножения микроорганизмов. Кроме того, при гипертензивных состояниях наблюдаются изменения белкового обмена и кислотно-щелочного равновесия, которые могут влиять на гемостаз и иммунные реакции. Усугубляют данное состояние образующие при этом эндотоксины, обладающие выраженным иммунодепрессивным действием. В результате создаются условия для активации условно-патогенной микрофлоры. Как показали наши исследования, липограммы родильниц с ПЭ характеризовались увеличением концентрации общих липидов, холестерина, триглицеридов, b-липопротеидов и снижением уровня фосфолипидов. Так, уровень общих липидов достигал 7,63±0,23 г/л (P>0,01) (в 1,5 раза превышает контрольные значения), концентрация холестерина составила 7,14±0,25 ммоль/л (P>0,05) (в 1,3 раза выше показателей контроля), содержание триглицеридов 3,02±0,2 ммоль/л (P<0,05) (2,5 раза выше аналогичных значений при физиологически протекающем послеродовом периоде). Анализ результатов эффективности различных видов лечения в основных группах женщин показал следующее. Клиническое наблюдение показало: у большинства пациенток, получавших традиционную терапию ПЭ, к концу 7-х суток лечения существенно снижалась интенсивность болей, матка сокращалась, отмечалось значительное улучшение общего самочувствия. Боли внизу живота у больных данной группы исчезали на 5-6-и сутки. Нормализация температуры тела у больных (4) регистрировалась к концу первых суток (40,0%). Наблюдение за группой больных, получавших на фоне традиционной терапии «Фосфоглив», показало, что значительное уменьшение болей внизу живота основная часть пациенток - 6 (60%) отмечала на 2-е сутки. Нормализация температуры тела в 1-е сутки наблюдалась у 5 (50,0%), на 3-и сутки – у 3 (30,0%), у 2 (20,0%) – на 4-е сутки. Анализ динамики лейкоцитоза в периферической крови показал достоверное снижение количества лейкоцитов у больных, получавших наряду с традиционной терапией «Фосфоглив». На 1-е и 2-е сутки у 4-х (40%) и у 6-и (60%) пациенток соответственно отмечалось восстановление общего числа лимфоцитов и падение СОЭ, по сравнению с исходными данными.

У больных же после традиционной терапии нормализация показателей крови наблюдалась на 2-е сутки – у 2-х пациенток, на 3-4 сутки – у 4-х и на 4-7 сутки – у остальных. Продолжительность стационарного лечения в группе больных с традиционным методом лечения составила 8,0±0,5 койко-дней. Использование «Фосфоглива» в комплексном лечении родильниц с ПЭ привело к уменьшению продолжительности стационарного лечения до 5,0±0,4 койко-дней. Как показали наши исследования, традиционная терапия ПЭ привела к уменьшению содержания общих липидов до 6,65±0,22 г/л (P<0,05), холестерина до 6,25±0,22 ммоль/л (P<0,05), триглицеридов 2,82±0,12 ммоль/л (P<0,05), b-липопротеидов до 4,28+0,32 г/л (P>0,01). Наряду с этим было установлено увеличение уровня фосфолипидов 1,9±0,3 г/л (P>0,01). Однако показатели липограмм при традиционном лечении до значений контрольной группы не достигали. По-видимому, при проведении традиционной комплексной терапии ПЭ, повышается лишь детоксикационная функция печени, обуславливающая снижение напряжения циркулирующих в крови токсических продуктов обмена, в частности, уровня ПОЛ. Этим можно объяснить менее эффективное действие данной терапии. Необходимость коррекции нарушений липидного обмена не вызывает сомнений. Как известно, интенсификация процессов ПОЛ может вызвать метаболические изменения в органах и системах, обуславливающие их специфические функции, в том числе экскреторную и метаболическую функции печени, и по системе замкнутого цикла способствовать значительному нарастанию в организме токсических продуктов обмена, и как следствие еще в большей степени усугублению повреждения мембранных структур и ферментативных систем, прогрессированию патологического процесса. В связи с этим мы включили в комплекс традиционной терапии «Фосфоглив», в состав которого входит фосфатидилхолин, являющийся фракцией фосфолипидов.При этом анализ полученных данных, показал увеличение в крови родильниц с ПЭ уровня фосфолипидов до 2,51±0,17 г/л (P<0,05). Вместе с тем отмечалось уменьшение содержания общих липидов в 1,2 раза, холестерина в 1,3 раза, триглицеридов в 1,5 раза, b-липопротеидов до 2,45±0,22 г/л аналогично данным при проведении традиционной терапии.Анализ липограмм родильниц, получавших интенсивную терапию ПЭ, с включением препарата «Фосфоглив», показал, что параметры липидного спектра крови при этом мало отличались от таковых у родильниц с физиологически протекающим послеродовым периодом.

Выводы. Лечение ПЭ должно быть комплексным и индивидуально подобранным. При определении нарушения показателей липидного обмена необходимо включать в комплекс терапии препараты, улучшающие функциональное состояние печени. Включение гепатопротекторного препарата с гиполипидемическим эффектом – «Фосфоглив» в комплекс лечения родильниц с послеродовым эндометритом обеспечивает коррекцию дисметаболизма липидов, способствует восстановлению функциональной активности печени, а также снижению степени инфицирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринов С.В. и др. Факторы риска развития и особенности течения послеродового эндометрита // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. - №2

2. Самойлова Т. Е., Кохно Н.И., Докудаева Ш.А. Микробные ассоциации при послеродовом эндометрите //Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т.2 - №10. – С.6-13

3. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н. Комиссарова Е.Н. Частота встречаемости послеродового эндометрита у женщин с разными соматипами // Вестник новых медицинских технологий.- 2019 – Е.26. - №3

4. Тузлуков И.И., Коваленко М.С., Наумова Н.В. Особенности течения и методы прогнозирования послеродового эндометрита // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2015. - №1

5. Kitaya K.et al. Endometritis :new time, new concepts //Fertility and Sterility. – 2018. – T.110 – № 3. – P.344-350

6. Mackeen A.D.et al. Antibiotic regimens for postpartum endometritis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. - №2

REZUME
TUG'RUQDAN KEYINGI ENDOMETRITNI DAVOLASHGA SHAXSIY YONDASHUV

Nigmatova Gulnara Maxsudovna

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

nigmatovagm@rambler.ru

Kalit so'zlar: *tug'ruqdan keyingi endometrit, jigar lipid metabolizmi.*

Tug'ruqdan keyingi endometritni muammosining dolzarbligi katta moliyaviy xarajatlar, onalar o'limining sabablari bo'lishi mumkin bo'lgan asoratlar bilan belgilanadi. Tug'ruqdan keyingi endometritni bilan kasallanishning kamayishining eng samarali usuli bu patologiyaning rivojlanishi uchun xavf omillarini aniqlashda, samarali prognoz va profilaktika dasturlarini ishlab chiqishda yotadi.

Tadqiqot maqsadi: tug'ruqdan keyingi endometritni davolashda individual yondashuvni asoslash.

Klinik kuzatuvlar va klinik va biokimyoviy tadqiqotlar tug'ruqdan keyingi davr endometrit bilan murakkab bo'lgan 20 tug'ruqda o'tkazildi, shundan 10 tug'ruq tug'ruqdan keyingi endometritning an'anaviy antibakterial terapiyasini va 10 patologiyani, shu patologiyasi bo'lgan an'anaviy terapiya bilan bir qatorda, «fosfogliv» gepatoprotektiv preparatini qo'llagan. Vena ichiga 5 kun davomida har biri 2,5 g. Tug'ruqdan keyingi endometritni tashxisi klinik ma'lumotlar, klinik laboratoriya tadqiqotlari va bachadonning ultratovush tekshiruvi natijalari asosida aniqlandi. Puerperaning qon zardobida fotoelektr

kolorimetr yordamida jigar lipidlari almashinuvi parametrlari baholandi.

Tug'ruqdan keyingi endometritni davolash har tomonlama va individual tarzda amalga oshirilishi kerak. Jigar lipid metabolizmi ko'rsatkichlarining buzilishini aniqlaganda, uning funktsional holatini yaxshilaydigan dorilarni terapiya kompleksiga kiritish kerak. Tug'ruqdan keyingi endometritli tug'ruqdan keyingi davrda gipolipidemik ta'sir ko'rsatadigan gepatoprotektiv preparat - "Fosfogliv" ning kiritilishi lipid dismetabolizmining tuzatilishini ta'minlaydi, jigarning funktsional faolligini tiklashga yordam beradi, shuningdek infektsiya darajasini pasaytiradi.

SUMMARY
PERSONALIZED APPROACH TO POSTPARTUM ENDOMETRITIS TREATMENT

Nigmatova Gulnara Maxsudovna

Tashkent State Medical Universitety
nigmatovagm@rambler.ru

Key words: *postpartum endometritis, liver lipid metabolism.*

The urgency of the problem of postpartum endometritis is determined by significant financial costs, possible complications that can be the causes of maternal mortality. The most effective way to reduce the incidence of postpartum endometritis lies in identifying risk factors for the development of this pathology, in the development of effective prognosis and prevention programs.

Objective of the study: to substantiate a personalized approach to the treatment of postpartum endometritis.

Clinical observation and clinical and biochemical study were carried out in 20 puerperas whose postpartum period was complicated by endometritis, of which puerperas received traditional antibacterial therapy for postpartum endometritis and 10 puerperas with this pathology, along with traditional therapy, used the hepatoprotective drug «Phosphogliv», 2.5 g intravenously for 5 days.

The diagnosis of postpartum endometritis was made on the basis of clinical data, the results of clinical laboratory studies and ultrasound of the uterus. The parameters of liver lipid metabolism were assessed in the blood serum of puerperas using a photoelectric colorimeter.

Treatment for postpartum endometritis should be comprehensive and individually tailored. When determining the violation of liver lipid metabolism indicators, it is necessary to include in the complex of therapy drugs that improve its functional state. The inclusion of a hepatoprotective drug with a hypolipidemic effect - "Phosphogliv" in the treatment of puerperas with postpartum endometritis provides correction of lipid dysmetabolism, helps to restore the functional activity of the liver, as well as to reduce the degree of infection.

УДК: 618.177-008.64:618.11-006.6-085

ИННОВАЦИОН КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯНИНГ «ПУЧ» ФОЛЛИКУЛА СИНДРОМИ ПАТОГЕНЕЗИ ВА КЛИНИК НАТИЖАЛАРГА ТАЪСИРИ

Олимова Комола Жамшидовна, Шукуров Фархад Ишкулович, Исмаилова Шохиста Исхаковна

Тошкент давлат тиббиёт университети,Тошкент,Ўзбекистон
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *«пуч» фолликула синдроми, PRP-терапия, Lactobacillus rhamnosus, цинк, селен, микробиота, бепуштлик.*

Долзарблиги. «Пуч» фолликула синдроми (ПФС) аёллар бепуштлигининг муҳим сабабларидан бири бўлиб, ЭКУ дастурларининг самарадорлигини сезиларли даражада пасайтиради. Унинг патогенези кўп омилли бўлиб, гормонал дисбаланс, митохондриал дисфункция, микроэлементлар танқислиги (цинк, селен) ва микробиота дисбаланси билан узвий боғлиқ.

Мақсад. ПФС аниқланган ва хавф гуруҳига кирувчи аёлларда инновацион комплекс терапиянинг (PRP-терапия, *Lactobacillus rhamnosus* пробиотиги ва Zn/Se препаратлари) патогенетик таъсирини ҳамда клиник самарадорлигини баҳолаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга 120 нафар аёл киритилди: I гуруҳ – ПФС аниқланган (n=40), II гуруҳ – ПФС хавфи юқори ва инновацион комплекс терапия қўлланилган (n=50), III гуруҳ – даволанишдан бош тортган (n=30). Тадқиқотда гормонал профил, фолликуляр суюқликда Zn ва Se даражалари (ICP-MS/MS), эхографик кўрсаткичлар, микробиота таҳлили ҳамда клиник натижалар (ооцит олиниши, овуляция ва ҳомиладорлик) баҳоланди.

Натижалар. Даволашдан сўнг I ва II гуруҳларда гормонал баланс, эхографик кўрсаткичлар ва микробиота таркибида сезиларли ижобий ўзгаришлар қайд этилди ($p<0,001$). Ооцит олиниши самарадорлиги ва клиник ҳомиладорлик даражалари мос равишда 47,3% ва 46,5% (I гуруҳ), 52,4% ва 51,2% (II гуруҳ) ни ташкил этди, бу таққослаш гуруҳига нисбатан ишончли юқори бўлди ($p<0,001$).

Хулоса. PRP-терапияни *Lactobacillus rhamnosus* ва Zn/Se препаратлари билан биргаликда қўллаш ПФС профилактикаси ва даволашда самарали усул бўлиб, овуляция ва ҳомиладорлик кўрсаткичларини яхшилайди.

Кириш. Аёллар бепуштлиги замонавий репродуктив тиббиётнинг энг муҳим муаммоларидан бири бўлиб, унинг салмоғи 10–15% ни ташкил этади ва бу кўрсаткич кейинги йилларда ўсиш тенденциясига эга [1–3]. Репродуктив имкониятларни тиклашда ЭКУ (экстракорпорал уруғлантириш)

технологиялари кенг қўлланилишига қарамай, айрим клиник ҳолатларда «пуч» фолликула синдроми (ПФС) самарадорликни пасайтириб беморларда такрорий даволаш уринишлари, ортиқча молиявий харажатлар ҳамда психоэмоционал стрессга олиб келади [4–6].

ПФС морфологик жиҳатдан етук фолликулалар мавжуд бўлишига қарамасдан, тухум ҳужайра йўқлиги билан тавсифланади. Бу ҳолат кўп омилли патогенезга эга бўлиб, гормонал дисбаланс, тухумдон захирасининг камайиши, митохондриал дисфункция, генетик мутациялар ва эпигенетик ўзгаришлар, шунингдек антиоксидант тизимнинг сусайиши билан узвий боғлиқ [7–10]. Илмий тадқиқотларда фолликуляр муҳитдаги микроэлементлар (цинк ва селен) танқислиги ва микробиота дисбаланси ҳам ПФС патогенезида муҳим роль ўйнаши кўрсатилган [11–14]. Цинк ва селен антиоксидант ҳимоя тизимининг асосий компонентлари сифатида митохондриал энергия алмашинуви, ферментатив реакциялар ва ДНК барқарорлигини таъминлайди. Уларнинг танқислиги оксидатив стресс кучайиши, апоптоз жараёнлари фаоллашиши ва тухум ҳужайра сифати пасайишига олиб келиши мумкин [15–17].

Шу билан бирга, микробиота дисбаланси ҳам овулятор функцияга салбий таъсир кўрсатиб, ПФС хавфини оширади. Пробиотиклар, хусусан Lactobacillus rhamnosus, қин ва фолликуляр муҳитдаги нормал микробиота таркибини тиклаш орқали тухумдон функциясини яхшилашга ёрдам бериши ҳақида далиллар мавжуд [18].

Сўнгги йилларда PRP-терапия (тромбоцитларга бой плазма) репродуктив тиббиётда истиқболли йўналиш сифатида кўриб чиқилмоқда. У тухумдон тўқимасида регенерация жараёнларини фаоллаштириш, ангиогенезни кучайтириш ва фолликулогенезни тиклашда самарали экани кўрсатилган [19,20]. PRP-терапияни пробиотик ва микроэлементлар комбинацияси билан биргаликда қўллаш ПФС профилактикаси ва даволашда инновацион ва патогенетик жиҳатдан асосланган ёндашув сифатида кўриб чиқилади.

Шу боис, инновацион комплекс терапия (PRP + Lactobacillus rhamnosus + Zn/Se) қўлланилиши овуляция самарадорлигини ошириш, ооцит олиниши ва ҳомиладорлик кўрсаткичларини яхшилаш, шунингдек аёллар репродуктив саломатлигини сақлаш ва тиклашда стратегик аҳамиятга эга ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади «пуч» фолликула синдроми кузатилган ва унинг ривожланиши юқори хавф гуруҳига кирувчи аёлларда инновацион комплекс терапия қўлланилишининг патогенетик таъсир механизмларини ҳамда клиник самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Тадқиқот 2023–2025 йиллар давомида Тошкент давлат тиббиёт университети ва Репродуктив тиббиёт ва генетика институти клиник базаларида ўтказилди. Жами 120 нафар репродуктив ёшдаги (18–40 ёш) аёллар тадқиқотга киритилди. Улар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ – аввал «пуч» фолликула синдроми (ПФС) аниқланган 40 нафар аёллар; II гуруҳ – ПФС ривожланиши юқори хавф гуруҳига кирувчи ва инновацион-

он комплекс терапия (PRP-терапия, Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк+селен препарати) қўлланилган 50 нафар аёллар; III гуруҳ – ПФС хавфи юқори бўлган, бироқ даволанишдан бош тортган 30 нафар аёллар.

Тадқиқотга киритиш мезонларига репродуктив ёшдаги (18–40 ёш) аёллар, аввал ПФС аниқланган ёки ПФС хавф гуруҳига кирувчи, охирги 6 ойда тухумдонларда жарроҳлик амалиёти ўтказмаган ва тадқиқотда иштирок этиш учун ёзма розилиги мавжуд бўлганлар киритилди. Тадқиқотга киритмаслик мезонларига 18 ёшдан кичик ёки 40 ёшдан катта аёллар, оғир соматик ва эндокрин касалликлар (қандли диабет, юрак, буйрак, жигар ва ўпка патологиялари), онкологик ва руҳий касалликлар, тухумдон эндометриози, кисталари ва яллиғланиш касалликлари, охирги 3 ойда гормонал терапия қабул қилганлар киритилмади. PRP-терапия тухумдон тўқимасига трансвагинал киритиш йўли билан, эхографик назорат остида маҳаллий анестезия орқали бажарилди. Lactobacillus rhamnosus пробиотиғи ≥1×10⁹ КОЕ дозада суткада 1 марта, 2–3 ой давомида интравагинал қўлланилди, цинк ва селен препаратлари эса физиологик меъёрларга мос равишда перорал равишда буюрилди. Фолликуляр суюқликда цинк ва селен концентрациялари индуктив плазмали масс-спектрометрия (ICP-MS/MS, Agilent Technologies, USA) усули орқали аниқланди.

Гормонал профил (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, тестостерон ва АМГ) ИФА усули билан баҳоланди. Эхографик ва допплерографик таҳлилда тухумдон эхоструктураси, антрал фолликуллар сони ва эндометрий қалинлиги ўрганилди. Микробиота таҳлили культура усули ва qPCR орқали амалга оширилди. Клиник натижалар сифатида ооцит олиниши самарадорлиги, овуляция ва клиник ҳомиладорлик фоизлари ҳисобланди.

Барча натижалар SPSS 25.0 ва Statistica 13.0 дастурларида таҳлил қилинди, маълумотлар M±m кўринишида берилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ Student t-тести орқали баҳоланди, корреляция Пирсон коэффициенти (r) билан аниқланди, ROC-таҳлил орқали Zn ва Se концентрацияларининг прогностик аҳамияти баҳоланди. Барча статистик таҳлилларда аҳамият даражаси $p<0,05$ сифатида қабул қилинди.

Тадқиқот натижлари ва уларни мухокамаси. Тадқиқотда инновацион даволаш PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препаратлари билан биргаликда қўлланилди. PRP-терапия эходоплерографик назорати остида тухумдонлар тўқимасига яъни, интраовариал киритилди. Муоалажа маҳаллий анестезия орқали трансвагинал усулда бажарилиб, минимал инвазивлик ва юқори аниқлик таъминланди. PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги билан биргаликда қўллаш беморлар томонидан яхши қабул қилинди. Инъекция жойидаги енгил оғриқдан ташқари жиддий ножўя таъсирлар қайд этилмади. 0,8% аёлларларда инъекцияга бўлган реакция туфайли қисқа муддатли тана ҳарорати 37,5°C гача кўтарилган, лекин бу симптомлар қўшимча даволашсиз бир неча соат ичида ғойиб бўлган. Муоалажадан кейинги турли асоратларни минималлаштириш мақсадида барча

муоалажалар стериль шароитда, бир марталик воситалардан фойдаланган ҳолда ўтказилди.

Lactobacillus rhamnosus пробиотиғи (≥1×10⁹ КОЕ) суткада 1 марта, 2–3 ой давомида интравагинал қўллаш тавсия қилинди. PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг самарадорлиги 3, 6 ва 12 ой давомида баҳоланди. Баҳолаш жараёни қуйидагиларни: қон суюқлигидаги гормонлар даражасининг динамикасини таҳлил қилиш, фолликуляр суюқликда цинк ва селен миқдорини аниқлаш, микробиота таркибий ҳолатини баҳолаш, тухумдонларнинг эхоструктуравий ўзгаришларини баҳолашни ҳамда фолликулаларни трансвагинал пункцияси жараёнида тухумхужайрани олиниши ва клиник ҳомиладорлик ҳолатларини қайд этишларни ўз ичига олди. Ушбу тадқиқот PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг "ПФС" профилактикаси ва даволашда самарадорлигини юқори даражада аниқ ва ишончли баҳолаш имконини берди.

PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашгача тадқиқотга киритилган аёлларда гормонал кўрсаткичлар нормадан сезиларли даражада четга оғганлиги терапиядан сўнг эса барча ўрганилган кўрсаткичларнинг яхшиланиши кузатилган. Тадқиқот натижалари 1 жадвалда келтириб ўтилган.

1-жадвал

PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен билан биргаликда қўллашгача ва ундан сўнг гормонал кўрсаткичлар, M±m

Кўрсаткичлар	I гуруҳ, n=40		II гуруҳ, n=50		Таққослаш гуруҳи, n=30
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	
ФСГ, (МЕ/мл)	14,5±0,50	8,2±0,29***^^^	15,1±0,51	10,4±0,36***^^^	14,3±0,47
ЛГ, (МЕ/мл)	12,7±0,43	7,5±0,25***^^^	12,9±0,45	9,1±0,31***^^^	12,6±0,42
Эстрадиол, (пг/мл)	75,0±2,4	160,0±5,3***^^^	65,5±2,2	120,0±4,2***^^^	68,0±2,3
Тестостерон, (нг/мл)	1,5±0,05	0,88±0,03***^^^	1,6±0,06	0,90±0,032***^^^	1,6±0,06
Прогестерон, (нг/мл)	1,2±0,04	2,4±0,08***^^^	1,3±0,04	2,2±0,07***^^^	1,2±0,04
АМГ, (нг/мл)	1,8±0,06	1,9±0,07***^^^	1,6±0,05	1,6±0,05***^^^	1,7±0,07

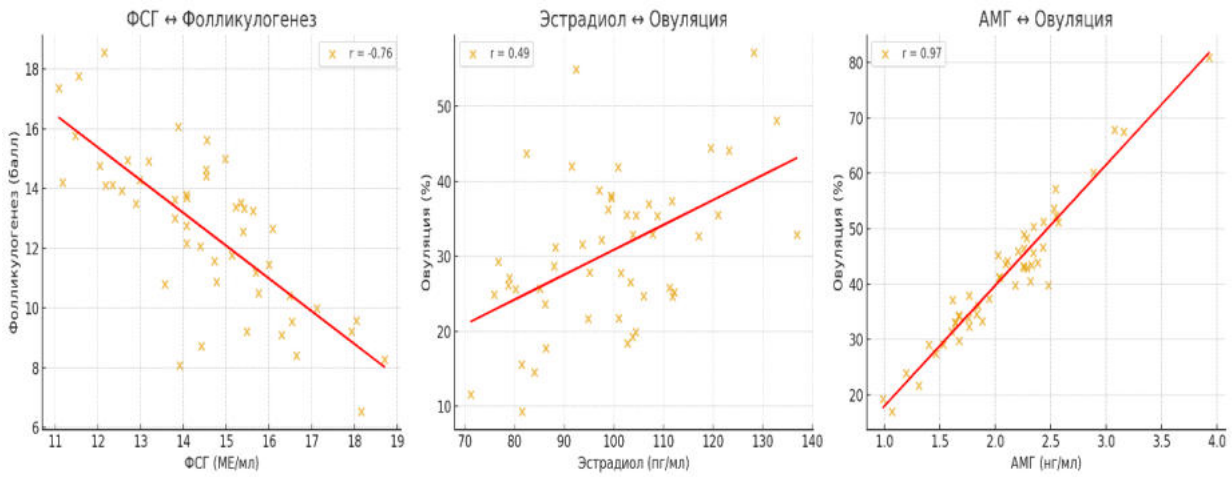
Изоҳ: *- даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-P<0,001); ^-таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^^^-P<0,001)

Барча гуруҳларда ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, прогестерон даражаларидаги гуруҳлар ичидаги ўзгаришлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди (P<0,01). АМГ кўрсаткичлари барча гуруҳларда нормал диапазонда бўлиб, терапиядан сўнг ҳам унинг миқдорида аҳамиятли ўзгариш қайд этилмади (P>0,05). Асосий гурухлар ва таққослаш гуруҳи ўртасидаги гуруҳлараро фарқлар даволаш бошланишидан аввал барча кўрсаткичлар бўйича статистик аҳамиятга эга бўлди (P<0,01). Даволашдан кейинги даврда гуруҳлар ўртасидаги фарқлар сезиларли даражада камайди, айниқса, эстрадиол, тестостерон ва прогестерон гормонлари миқдор даражалари бўйича, бу эса PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг самарадорлигини тасдиқлайди. Таққослаш гурухи аёллар гормонал профилда статистик жиҳатдан аҳамиятли ўзгаришлар қайд этилмади (P>0,05).

Натижаларни чуқур таҳлил қилиш мақсадида ўтказилган корреляцион таҳлиллар фолликулогенез жараёни кўрсаткичлари ва асосий репродуктив гормонлар даражалари ўртасида бир қатор ишончли боғлиқликларни аниқлаш имконини берди. I гуруҳда ФСГ даражаси билан фолликулогенез жараёни ўртасида кучли салбий корреляция (r = –0,68; P<0,01) қайд этилди, бу эса ФСГ даражасининг пасайиши фолликуллар фаолиятининг яхшиланиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Шу билан бирга, эстрадиол (r = 0,60; P<0,01) ва АМН (r = 0,65; P<0,01) даражалари фолликулогенез жараёни кўрсаткичлари билан ишончли мусбат корреляцияга эга бўлиб, бу тухумдон захираси ва функционал ҳолатининг яхшиланишини тасдиқлайди. Шунингдек, I гуруҳда прогестерон гормони даражаси билан фолликулогенез жараёни ўртасида манфий корреляция (r = –0,36; P<0,05) аниқланди. Бу ҳолат тухумдонларда фолликулларнинг ривожланиш фаолияти пасайган сари прогестерон миқдори ошишини, яъни фолликулогенез сусайиши прогестерон даражасининг юқори бўлиши билан бирга кечишини кўрсатади.

II гуруҳда ҳам ФСГ даражаси ва фолликулогенез жараёни кўрсаткичлари ўртасида салбий корреляция (r = –0,62; P<0,01) аниқланди, бу эса тухумдон резерви ва фолликуллар фаолияти пасайган сари ФСГ даражаси ошишини тасдиқлайди. Шунингдек, эстрадиол (r = 0,55; P<0,01) ва АМН (r = 0,60; P<0,01) даражалари фолликулогенез жараёни кўрсаткичлари билан мусбат корреляция кўрсатди. II гуруҳда ҳам прогестерон гормони даражаси билан фолликулогенез жараёни ўртасида манфий корреляция қайд этилди (r = –0,32; P<0,05), бу ҳолат фолликулларнинг етилиш фаолияти пасайган сари прогестерон даражаси ошишини ва тухумдон функцияси сусайишини кўрсатади.

Шунингдек, ҳар икки гуруҳда прогестерон даражаси билан тухум ҳужайра олиниши самарадорлиги ўртасида мусбат корреляция (I гуруҳда r = 0,56; II гуруҳда r = 0,52; P<0,01) аниқланди (1-расм).



1-расм. **Репродуктив гормонлар билан фолликулогенез жараёни ўртасидаги корреляцион боғлиқлик**

Бу натижа тухумдонларни стимуляциясидан кейин фолликуллар етилиш самарадорлигининг ва тухум ҳужайра олиш амалиётининг муваффақиятли бўлишини акслантирувчи муҳим маркер сифатида баҳоланади.

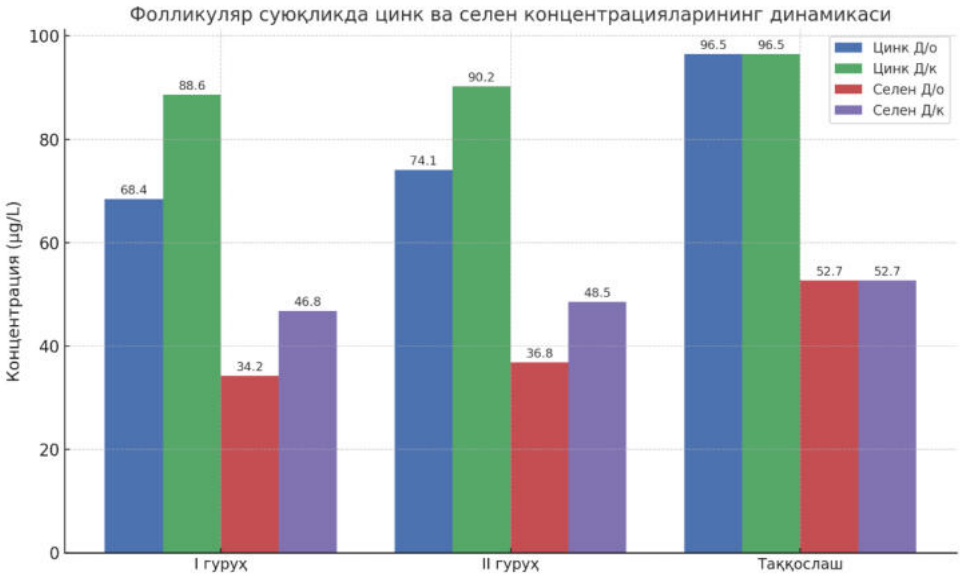
Умуман олганда, олинган натижалар асосида репродуктив гормонлар ва фолликулогенез жараёни кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар тухумдон захираси ва овариал функцияни комплекс баҳолашда муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланди.

Ушбу корреляцион таҳлил натижалари, айниқса, PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллаш тухумдон функциясини тиклаш, фолликулогенезни оптималлаштириш ва аввал "пуч" фолликула синдроми аниқланган, шунингдек, "ПФС" ривожланиш хавфи юқори бўлган аёлларда экстракорпорал уруғлантириш дастурларининг самарадорлигини сезиларли яхшилаш имконини кўрсатади. Олинган натижалар ушбу комплекс терапевтик ёндашувнинг клиник ва биомаркер даражасида самарали эканлигини асослаб беради. Ушбу натижалар PRP- терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен билан биргаликда қўллашнинг ҳар икки гуруҳида фолликуляр фаолиятни тиклаш, гормонал мувозанатни мёърлаштиришга ва ЭКУ натижасига ижобий таъсирини кўрсатади.

Тадқиқот давомида PRP-терапия, Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк + селен препарати комплекс қўлланилишидан олдин фолликуляр суюқликда антиоксидант микроэлементлар цинк ва селен даражалари физиологик меъёрга нисбатан сезиларли даражада паст экани қайд этилди. Хусусан, "пуч" фолликула синдроми аниқланган аёлларда (I гуруҳ) цинкнинг ўртача даражаси 68,4±4,7 μg/L, селен даражаси эса 34,2±2,8 μg/L ни ташкил этди, бу кўрсаткичлар таққослаш гуруҳига нисбатан жуда ишончли даражада паст эканлиги аниқланди ($p<0,01$). Хавф гуруҳидаги аёлларда (II гуруҳ) цинк даражаси 74,1±5,1 μg/L, селен даражаси эса 36,8±3,1 μg/L бўлиб, улар ҳам меъёрий кўрсаткичларга нисбатан пасайганлиги ($p<0,05$), аммо I гуруҳга нисбатан бироз юқори эканлиги қайд этилди.

Комплекс терапия курсидан кей-

ин I ва II гуруҳларда фолликуляр суюқликда цинк ва селен даражаларида сезиларли ижобий ўзгариш кузатилди. I гуруҳда цинк концентрацияси 68,4±4,7 μg/L дан 88,6±5,2 μg/L гача (Δ+29,5%; p<0,01), селен даражаси эса 34,2±2,8 μg/L дан 46,8±3,5 μg/L гача (Δ+36,9%; p<0,01) кўтарилди. II гуруҳда цинк миқдори 74,1±5,1 μg/L дан 90,2±4,9 μg/L гача (Δ+21,7%; p<0,05), селен даражаси эса 36,8±3,1 μg/L дан 48,5±3,6 μg/L гача (Δ+31,8%; p<0,05) ошди. Таққослаш гуруҳида эса цинк ва селен даражаларида аҳамиятли ўзгариш қайд этилмади (p>0,05) ва кўрсаткичлар физиологик меъёр даражасида қолди (цинк – 96,5±6,3 μg/L; селен – 52,7±3,9 μg/L) (2-расм).



2-расм. **Фолликуляр суюқлигида цинк ва селен концентрациясининг даволашдан олдин ва кейинги динамикада ўзгаришлари**

Олинган натижалар комплекс терапиядан кейин фолликуляр муҳитда антиоксидант ҳимоянинг тикланиши, оксидатив стресс даражасининг пасайиши, митохондриал функцияларнинг яхшиланиши ва тухум ҳужайра сифатининг ошишини кўрсатди. Шу билан бирга, ROC таҳлилда аниқланган кесиш нуқталари (цинк ≤75 μg/L, селен ≤40 μg/L) билан таққосланганда, даволашдан кейин кўпчилик беморларда ушбу чегарадан юқори даражаларга эришилгани қайд этилди, бу эса "ПФС" ривожланиш хавфининг сезиларли даражада пасайиши билан изоҳланади.

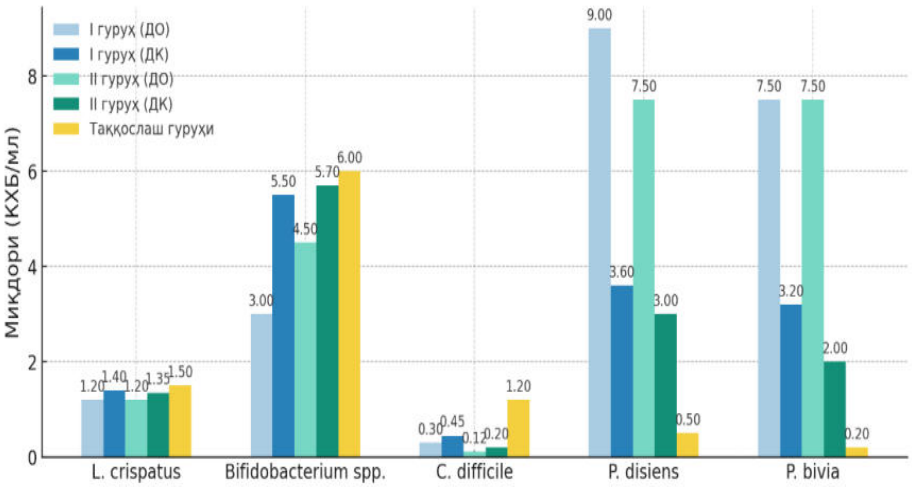
PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан даволашдан кейин эхографик кўрсаткичларда қуйидаги ўзгаришлар қайд этилди. I ва II гуруҳларда даволашгача тухумдонлар стромасининг гиперэхогенлиги аввалгига нисбатан 24,6%га (P<0,01) камайди. Атрезиялашган ва микрокистозли фолликулалар улуши I гуруҳда 37,1%дан 16,4%га, II гуруҳда 35,6%дан 14,7%гача камайиши қайд этилди (P<0,01). Эндометрий қаватининг пролифератив реакцияси, яъни энг юқори қалинлиги I гуруҳда 7,4±0,3 ммдан 9,6±0,2 ммгача (29,7%, P<0,01), II гуруҳда 7,2±0,2 ммдан 9,4±0,3 ммгача (30,6%, P<0,01) ортди.

Умуман, эхографик кўрсаткичлар PRP-терапияни Lactobacillus

rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан даволанган аёлларда тухумдон эхоструктураси, антрал фолликулалар сони, овулятор фолликуллар ва эндометрий ҳолати физиологик меъёрларга яқинлашганини ва репродуктив функциялар тубдан яхшиланганини статистик жиҳатдан тасдиқлайди. Шу тариқа, эхографик мониторинг асосида аниқланган ушбу ўзгаришлар PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан бирга қўллаш инновацион даволаш усул сифатида "пуч" фолликула синдроми кузатилган ва юқори хавфи бор аёлларда репродуктив саломатликни тиклашда юқори самарадорликка эришиш имконини берди.

Даволашдан кейинги даврда фолликуляр суюқлик микробиотаси таркибини қайта таҳлил қилиш натижаларига кўра, "ПФС" аниқланган ва ривожланиш хавфи юқори бўлган аёлларда микробиота дисбаланси белгилари аста-секинлик билан барқарорлашгани аниқланди. Бунда асосий пробиотик штаммлар – Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus jensenii ва Bifidobacterium spp. миқдори даволашгача бўлган ҳолатга нисбатан ишончли даражада ошгани қайд этилди ($p<0,05$). Айниқса, I ва II гуруҳларда Lactobacillus crispatus миқдори $1,2±0,040×10^6$ КҲБ/мл дан $1,4±0,045×10^6$ КҲБ/мл гача, Bifidobacterium spp. эса $3,0±0,11×10^5$ КҲБ/мл дан $5,5±0,18×10^5$ КҲБ/мл гача ошиши кузатилди. Таққослаш гуруҳида эса мазкур штаммлар миқдори юқори ва барқарор ҳолатда сақланди.

Бундан ташқари, патоген ва шартли патоген бактериялар (Clostridium difficile, Bacteroides fragilis, Prevotella disiens, Prevotella bivia, Fusobacterium nucleatum) миқдори даволашдан сўнг сезиларли даражада камайгани аниқланди. Жумладан, I гуруҳда Clostridium difficile миқдори $1,2±0,043×10^7$ КҲБ/мл дан $0,3±0,013×10^7$ КҲБ/мл гача пасайди ($p<0,01$), Prevotella disiens ва Prevotella bivia штаммларининг миқдори эса тахминан 2–2,5 мартага қисқарди. II гуруҳда ҳам патогенлар миқдорининг пасайиши статистик аҳамиятли бўлди ($p<0,05$) (3-расм).



3-расм. **Фолликуляр суюқлигида даволашгача ва даволашдан кейинги микробиота кўрсаткичларининг солиштирма кўрсаткичлари**

Даволашдан кейинги микробиота ҳолатининг нормаллашиши, биринчи навбатда, лактобациллалар ва бифидобактериялар миқдорининг ошиши, патогенлар ва дисбиоз маркерларининг камайиши билан характерланади. Бу ҳолат тухум ҳужайралар сифати, овуляция самарадорлиги ва имплантация натижаларининг яхшиланишига сабабчи бўлади. Бунда яллиғланиш маркерлари камайиши ва овариал муҳитнинг физиологик барқарорлиги тикланиши қайд этилди.

Умумий ҳолда, даволашдан кейинги динамик таҳлил фолликуляр суюқлик микробиотасининг индивидуал мониторинги ва коррекцияси ПФС ривожланиши ва унинг рецидиви хавфини камайтиришда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди. Физиологик нормал микробиота таркибининг тикланиши натижасида аёлларда репродуктив функция ва ЭКУ самарадорлиги юқори даражада ошиши қайд этилди. Шу билан бирга, даволашдан кейинги даврда индивидуал микробиота мониторинги ва коррекцион терапияни давом эттиришнинг клиник ва профилактик аҳамияти алоҳида таъкидланади.

PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашдан кейинги кўрсаткичлар гурухларда фолликулогенез жараёни 3, 6 ва 12 ой давомида баҳоланди. Бу маълумотлар PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллаш репродуктив функцияни тиклашга ёрдам беришини ва кўрсаткичларни соғлом аёллар учун хос бўлган даражаларга яқинлашганини кўрсатади.

Бундай ўзгаришлар фолликулогенезнинг фаоллашувига олиб келган PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашдан терапиянинг таъсирини тасдиқлайди. Бу, ўз навбатида, фолликулани трансвагинал пункцияси жараёнида фолликуляр суюқликда тухумхужайрани олиниши ва муваффақиятли ҳомиладорлик имкониятини оширди.

PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашдан кейин ҳар бир гуруҳда фолликулани трансвагинал пункцияси (ТВП) жараёнида фолликуляр суюқликда тухумхужайра олиниш салмоғи ва муваффақиятли ҳомиладорлик кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар баҳоланди, шунингдек, таққослаш гуруҳи билан таққосланди. Таҳлил учун Фишер мезони қўлланилди ва бу ооцитларни олиш самардорлиги ва муваффақиятли ҳомиладорлик бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни борлигини (P<0,001) кўрсатди.

I гуруҳда фолликулани трансвагинал пункцияси жараёнида фолликуляр суюқликда тухумхужайра олиниш салмоғи 47,3%ни (P<0,001), ҳомиладорлик салмоғи 46,5% ни ташкил этди (P<0,001). II гуруҳда фолликулани трансвагинал пункцияси жараёнида фолликуляр суюқликда тухумхужайра олиниш салмоғи 52,4% ни (P<0,001), ҳомиладорлик салмоғи 51,2% ни ташкил этди (P<0,001) (4-расм).

4-расм. **PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг самарадорлик кўрсаткичлари**

Ушбу кўрсаткич кўпчилик аёлларда PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашдан кейин тухум хужайра олиш тикланганлигини кўрсатади, бу эса уларнинг ҳомиладор бўлиш имкониятини сезиларли даражада оширади. Бу натижа шунингдек PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг "ПФС" ни профилактика ва даволашдадаги самарадорлигини кўрсатади.

Даволаш самарадорлигини баҳолашда асосий кўрсаткичлари сифатида ооцит олиниши ва клиник ҳомиладорлик фоизлари қабул қилинди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар χ^2 ёки Фишер бўйича баҳоланди, натижалар P<0,001 даражасида ишончли эканлиги аниқланди. Шу билан бирга, Odds Ratio (OR) ва Relative Risk (RR) ҳисобланди; PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати комбинацияси қабул қилганларда ҳомиладорлик имконияти таққослаш гуруҳига нисбатан 4,1 баробар юқори (OR=4,1, RR=2,4) эканлигини кўрсатди.

Таққослаш гуруҳида ушбу кўрсаткичлар 12 ойлик кузатув давомида ўзгармаган. Бу PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг овариал функция ва репродуктив саломатликни яхшилашдаги аҳамиятини яна бир бор тасдиқлайди.

Ушбу маълумотлар PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашдан терапиянинг СПФни профилактикаси ва даволашдаги юқори самарадор эканлигини тасдиқлайди.

Асосий гуруҳлар билан таққослаш таҳлили PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўл-

лаш натижасида эришилган ўзгаришлар, жумладан, фолликулогенез жараёнининг яхшиланиши, ооцитларни олиш салмоғи ва ҳомиладорлик кўрсаткичларининг ошиши айнан терапевтик таъсир билан боғлиқ эканини кўрсатади. Таққослаш гуруҳнинг маълумотлари PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини янада тасдиқлайди.

Шунингдек, PRP-терапияни Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк селен препарати билан биргаликда қўллаш аввал ПФС аниқланган ва "ПФС" ривожланиш хавф гурухига кирувчи аёлларни даволашда истиқболли даволаш усули эканлиги тасдиқланди. Ушбу усулни клиник амалиётга жорий этиш ва репродуктив бузилишларни даволашнинг комплекс ёндашувида тавсия қилиш мумкин.

Хулоса. Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, инновацион комплекс терапия (PRP-терапия, Lactobacillus rhamnosus пробиотиги ва цинк+селен препаратлари) «пуч» фолликула синдроми аниқланган ва унинг ривожланиш хавфи юқори бўлган аёлларда репродуктив функцияни тиклашда самарали эканлиги исботланди. Даволашдан сўнг фолликуляр муҳитда цинк ва селен даражалари, гормонал баланс ва микробиота таркибида сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилди. Эхографик ва клиник кўрсаткичлар овуляция фаолияти, ооцит олиниши ва клиник ҳомиладорлик даражалари статистик жиҳатдан ишончли равишда ошди. Шу боис, ушбу комплекс терапия «пуч» фолликула синдроми профилактикаси ва даволашида патогенетик жиҳатдан асосланган ва клиник амалиётда қўлланишга тавсия этилади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Женское бесплодие: диагностика проблемы и пути преодоления. *Охрана материнства и детства*. 2019;1(33):42-47.
2. Андреева М.Г., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Влияние разных протоколов овариальной стимуляции на эмбриологические характеристики и эффективность программ ВРТ. *Гинекология*. 2016;18(1):79-82.
3. Абашидзе А.А. Структура бесплодия. О чем не стоит забывать. *Справочник врача общей практики*. 2014;(4):81-84.
4. Жорданидзе Д.О., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д. Диагностическая значимость уровней гормонов в крови и фолликулярной жидкости при стимуляции яичников в программах ЭКО. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2011;(2):63-68.
5. Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н. и др. Особенности регуляции роста фолликулов у женщин с «бедным» ответом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2024;1(96):45-50.
6. Попова Ж.Ю., Овсянникова Т.В., Морозов В.В. Синдром «пустых» фолликулов – поиск путей профилактики и лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(2):111.
7. Самулыжко В.С., Коган И.Ю. Синдром «пустых» фолликулов в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;19(2):65-69.
8. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А. Возможности улучшения результативности программ ЭКО у «трудных» пациенток. *Лечащий врач*. 2019;(12):14-19.
9. Revelli A., Carosso A., Grassi G., et al. Empty follicle syndrome revisited: definition, incidence, aetiology, early

diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):213-225.

10. Wei X., Zhang Z., Guo Q., Liu M., Zhu L. Mutations in ZP4 are associated with abnormal zona pellucida and female infertility. *J Clin Pathol*. 2022;75(3):201-204.

11. Madani T., Jahangiri N. Empty Follicle Syndrome: The Possible Cause of Occurrence. *Oman Med J*. 2015;30(6):417-420.

12. Castillo J.C., García-Velasco J., Humaidan P. Empty follicle syndrome after GnRHa triggering versus hCG triggering. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(3):249-253.

13. Shen Y., Zhang Z., Guo Q., Liu M., Zhu L. Identification of a heterozygous variant of ZP2 as a novel cause of empty follicle syndrome. *Hum Reprod*. 2022;37(4):859-872.

14. Yang P., Zhang Z., Liu M., Guo Q., Zhu L. The critical role of ZP genes in female infertility characterized by empty follicle syndrome. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1259-1269.

15. Liu M., Zhu L., Wang J., Zhang Z., Guo Q. Novel biallelic loss-of-function variants in ZP1 identified in infertile women with empty follicle syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9):2151-2157.

16. Blazquez A., Guillén J.J., Colomé C., et al. Empty follicle syndrome prevalence and management in oocyte donors. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2221-2227.

17. Xu Q., Wang J., Zhang Z., Zhang L., Cao Q. A novel homozygous nonsense ZP1 variant causes human female infertility associated with empty follicle syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(7):e1269.

18. Singh N., Dalal V., Kriplani A. Empty Follicle Syndrome: A Challenge to Physician. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(3):274-278.

19. Hong F., Chen B., Liu L., Tong X. Successful live birth outcome in a patient with empty follicle syndrome: a case report and literature review. *Reprod Sci*. 2024;31(11):2311-2317.

20. Inoue D., Sakakibara Y., Ishida C., et al. Risk factors for empty follicle syndrome in assisted reproductive technology with GnRH agonist trigger. *Reprod Med Biol*. 2023;22(1):e12553.

РЕЗЮМЕ
ИННОВАЦИОННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ СИНДРОМА «ПУСТОГО» ФОЛЛИКУЛА

Олимова Комола Жамшидовна, Шукуров Фархад Ишкулович, Исмаилова Шохиста Исхаковна

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *синдром «пустой» фолликулы, PRP-терапия, Lactobacillus rhamnosus, цинк, селен, микробиота, бесплодие.*

Синдром «пустой» фолликулы (ПФС) является одной из причин женского бесплодия и существенно снижает эффективность программ ЭКО. Его патогенез связан с гормональными нарушениями, митохондриальной дисфункцией, дефицитом микроэлементов (цинк, селен) и дисбалансом микробиоты.

Оценить патогенетическое влияние и клиническую эффективность инновационной комплексной терапии (PRP-терапия, пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* и препараты Zn/Se) у женщин с ПФС и в группе высокого риска.

В исследование включено 120 женщин: I группа – с установленным ПФС

(n=40), II группа – группа риска с проведением комплексной терапии (n=50), III группа – женщины группы риска без лечения (n=30). Изучались гормональный профиль, уровни Zn и Se в фолликулярной жидкости (ICP-MS/MS), эхографические показатели, состав микробиоты и клинические исходы (получение ооцитов, овуляция и клиническая беременность).

После терапии в I и II группах отмечены достоверные положительные изменения гормонального баланса, эхоструктуры яичников и микробиоты (p<0,001). Эффективность получения ооцитов составила 47,3% и 52,4%, клиническая беременность — 46,5% и 51,2% соответственно, что достоверно превышало показатели контрольной группы (p<0,001).

Комплексная терапия (PRP + *Lactobacillus rhamnosus* + Zn/Se) является патогенетически обоснованным и клинически эффективным методом профилактики и лечения ПФС, способствующим восстановлению овуляции и повышению частоты беременности.

SUMMARY
INNOVATIVE COMBINATION THERAPY AND ITS IMPACT ON THE PATHOGENESIS AND CLINICAL OUTCOMES OF EMPTY FOLLICLE SYNDROME

Olimova Komola Jamshidovna, Shukurov Farhad Ishkulovich, Ismailova Shokhista Iskhakovna

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *empty follicle syndrome, PRP therapy, Lactobacillus rhamnosus, zinc, selenium, microbiota, infertility.*

Empty follicle syndrome (EFS) is a significant cause of female infertility, reducing the success of assisted reproductive technologies (ART). Its multifactorial pathogenesis involves hormonal imbalance, mitochondrial dysfunction, micronutrient deficiency (zinc, selenium), and microbiota dysbiosis.

To evaluate the pathogenetic effects and clinical efficacy of innovative combination therapy (PRP therapy, *Lactobacillus rhamnosus* probiotic, and Zn/Se supplementation) in women with EFS and at high risk of its development.

A total of 120 women were enrolled: Group I – diagnosed EFS (n=40), Group II – high-risk EFS receiving combination therapy (n=50), Group III – high-risk without treatment (n=30). Hormonal profile, Zn and Se levels in follicular fluid (ICP-MS/MS), ultrasound findings, microbiota composition, and clinical outcomes (oocyte retrieval, ovulation, and clinical pregnancy rates) were assessed.

Significant improvements in hormonal balance, ovarian echostructure, and microbiota composition were observed in Groups I and II (p<0.001). Oocyte retrieval rates were 47.3% and 52.4%, and clinical pregnancy rates were 46.5% and 51.2%, respectively, both significantly higher than in the control group (p<0.001).

PRP therapy combined with *Lactobacillus rhamnosus* and Zn/Se supplementation is an effective, pathogenetically justified approach for EFS prevention and treatment, enhancing ovulation and pregnancy outcomes.

УДК:616.37:613.63-085

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ НА ПАНКРЕАТИЧЕСКУЮ СЕКРЕЦИЮ

Пазилова Севара Бакиевна, Бабаджанова Феруза Абдумаликовна, Аскарьянц Вера Петровна, Муллаярова Камила Алавновна

Ташкентский государственный медицинский университет
babadjanovaf68@gmail.com

Ключевые слова: *поджелудочная железа, внешнесекреторная функция, гексахлорциклогексан, секреция, амилаза, липаза, ферменты.*

В ходе исследований на беспородных белых крысах изучалось влияние гексахлорциклогексана (ГХЦГ) на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Эксперименты показали, что в начальный период воздействия ГХЦГ наблюдается уменьшение секреции амилазы и липазы, что связано со снижением интенсивности их синтеза в ацинарных клетках поджелудочной железы. При длительном применении ГХЦГ в дозировке 1/20 от ЛД50 первоначально происходит угнетение процессов синтеза и секреции панкреатических ферментов. Однако, к завершению периода наблюдений отмечается заметное увеличение интенсивности процессов ферментообразования.

Увеличение объема производства сельскохозяйственной продукции требует все большей химизации сельского хозяйства в связи с тем, что из-за вредителей и болезней растений в мире теряется около трети ежегодного урожая, а другие, нехимические, способы борьбы с ними пока недостаточно эффективны. Без использования минеральных удобрений и химических средств защиты растений, в частности, ядохимикатов, невозможно обеспечить высокие урожаи, а, следовательно, изобилие продуктов питания и сырья для промышленности. Пестициды находят широкое применение в быту, а также в животноводстве для борьбы с вредными насекомыми.

Многие ядохимикаты являются химически стойкими соединениями и длительно сохраняются во внешней среде. За 25 лет, последовавших за синтезом ДДТ, в мире было рассеяно около 1,5 млн тонн этого вещества.

В результате широкого применения пестицидов, циркуляции их в воздухе, почве, воде, продуктах питания, растительных и животных организмах все население Земного шара в той или иной степени подвергается воздействию ядохимикатов. Пестициды обнаруживаются на только в районах широкого использования, но и в тех областях (Антарктида, Гренландия), где они никогда не применялись.

Многие пестициды в силу своей устойчивости стали составной частью биосферы.

Поскольку ядохимикаты являются биологически активными вещества-

ми, они небезразличны для организма человека и животных.

Проблема безопасного применения пестицидов вышла за рамки узкогигиенческой проблемы и приобрела общегосударственный и международный характер. Поэтому приняты решения, предусматривающие не только необходимость изыскания новых средств защиты растений от вредителей, но и разрабатываются мероприятия по охране здоровья людей от возможного вредного их воздействия и эффективный контроль за их производством и применением.

Успешное решение этой проблемы предусматривает всестороннее и глубокое изучение влияния пестицидов на функции различных органов человека и животных. Токсичность ядохимикатов для организма теплокровных доказана многими исследователями.

Одним из основных путей поступления ядохимикатов в организм является желудочно-кишечный тракт, и у людей длительно работающих в контакте с пестицидами, отмечаются нарушения в деятельности органов пищеварения. Однако в литературе нет исчерпывающих данных об изменениях функций органов пищеварения, особенно, тонкой кишки и поджелудочной железы, при воздействии на организм пестицидов.

Изменение желудочной секреции под действием пестицидов отражается на деятельности поджелудочной железы, функционально тесно связанной с желудком. Не исключено также, что пестициды могут оказывать непосредственное влияние на ацинарный аппарат поджелудочной железы.

В литературе имеются некоторые сведения о влиянии хлорорганических соединений (ХОС) на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

При введении различных ХОС меняется не только секреция, но и инкреция панкреатических ферментов. Так, этиленхлоргидрин и тетрахлопропен в определенных дозах вызывают повышение активности трипсина в крови крыс и снижение активности ингибитора трипсина.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что хлорорганические пестициды могут влиять на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Однако по имеющимся данным трудно составить полную картину изменений панкреатической секреции при воздействии ХОС. В связи с этим были проведены исследования по изучению влияния гексахлорциклогексана (ГХЦГ) на секреторную функцию поджелудочной железы.

Эксперименты проводились на белых крысах. О функциональном состоянии поджелудочной железы судили по активности основных панкреатических ферментов: липазы по Г.К. Шлыгину и соавт., амилазы по Сит-Рою в модификации А.М.Уголева и протеаз по методу Гросса в содержимом кишечника и в гомогенатах железы. Животных (300) разделили на 5 групп, одна из которых служила контролем, а крысам II, III, IV, V групп вводили масляный раствор ГХЦГ внутрижелудочно в дозах $^1/_3$, $^1/_5$, $^1/_{20}$, $^1/_{50}$ $ЛД_{50}$ соответственно ($ЛД_{50}$=177,0 мг/кг).

Первая доза вводилась однократно, остальные ежедневно до конца исследования. Контрольные крысы получали соответствующее количество масла.

Через 6 часов после однократного введения препарата отмечалось

снижение активности основных панкреатических ферментов в содержимом тонкой кишки крыс. Активность амилазы, липазы и протеаз была соответственно на 72, 42 и 35% ниже, чем у контрольных животных. Эти изменения можно рассматривать как результат угнетения ферментовыделительной функции поджелудочной железы. В то же время наблюдалась тенденция угнетения активности липазы и амилазы в гомогенатах органа. Причем, как и в химусе, в большей степени снижалась амилолитическая активность. Следовательно, несмотря на уменьшение секреции основных панкреатических ферментов в первые часы после введения крысам ГХЦГ, их активность в железе угнетается, что можно расценивать как свидетельство снижения интенсивности синтеза ферментов в ацинарных клетках.

Через 24 часа после введения препарата активность липазы, протеаз и амилазы в кишечном содержимом продолжала оставаться достоверно сниженной. В гомогенатах поджелудочной железы подопытных и контрольных животных активность этих ферментов была практически одинаковой.

Таким образом, затравка животных относительно большой дозой ГХЦГ вызывает угнетение секреции основных панкреатических ферментов и некоторое снижение интенсивности их синтеза в поджелудочной железе.

Многократное введение крысам ГХЦГ в дозе $^1/_5$ $ЛД_{50}$ в течение 20 дней вызывало увеличение активности протеаз в химусе. К пятому дню суммарная активность этих ферментов у подопытных животных была в 2 раза выше, чем у контрольных. К десятому дню она несколько снижалась, но оставалась значительно выше, чем у контрольных животных была практически одинаковой.

Изменения активности липазы и амилазы при введении ГХЦГ в дозе $^1/_5$ $ЛД_{50}$ были во многом сходны между собой и противоположны сдвигам протеолитической активности. На второй день после введения ГХЦГ наблюдалась тенденция снижения активности этих ферментов. Степень угнетения липолитической и амилолитической активности на 3-й день уже была достоверной. В дальнейшем наблюдалось повышение активности этих ферментов, и к пятому дню исследований липолитическая, а к десятому – амилолитическая активность возрастала до уровня, характерного для контрольных крыс. Рост активности этих ферментов продолжался до конца экспериментов, и к двадцатому дню активность липазы была на 84%, а амилазы на 64% выше контроля.

Активность ферментов в гомогенате железы крыс, получавших ГХЦГ в дозе $^1/_5$ $ЛД_{50}$, в начале эксперимент снижалась. Амилолитическая активность на третий день после введения препарата у подопытных животных снизилась в 3 раза по сравнению с контрольными. Примерно на этом уровне она оставалась у крыс, получавших ГХЦГ в течение 3 дней. На 5-10-й дни активность амилазы в ткани поджелудочной железы возрастала и уже не отличалась от таковой у контрольных животных, а к 20-му дню была достоверно выше, чем у крыс, не получавших препарат.

Липолитическая активность снижалась только через 24 часа после введения ядохимикатов, затем восстанавливалась и до конца исследований не отличалась от контроля.

В первый день введения ГХЦГ отмечалась тенденция снижения про-

теолитической активности ткани железы, на 3-, 5- и 10 дни эта активность существенно не менялась, а к 20-му дню возрастала примерно в 2 раза по сравнению с контролем.

Сопоставляя динамику изменений активности основных панкреатических ферментов в химусе и гомогенатах железы, можно предположить, что уменьшение секреции амилазы и липазы в первые дни эксперимента обусловлено снижением интенсивности их синтеза в ацинарных клетках. К концу исследований ферментообразовательная функция железы восстанавливается или даже возрастает, и выделение амилазы и липазы в полость тонкой кишки увеличивается.

Некоторые изменения показателей внешнесекреторной функции поджелудочной железы можно отметить и при длительном введении ГХЦГ в дозе $^1/_{20}$ $ЛД_{50}$. На 15-й день опыта достоверно снижалась липолитическая активность химуса; протеолитическая и амилолитическая активности не изменялись. В дальнейшем активность липазы повышалась и к 60-му дню на 67% превышала контрольный уровень. К третьему и четвертому месяцам активность этого фермента в химусе подопытных животных становилась одинаковой. Активность протеаз имела тенденцию к снижению в конце второго месяца и к повышению в конце четвертого. На четвертом месяце отмечалась тенденция к повышению амилолитической активности. К концу же исследований (на 180-й день) активность всех трех ферментов в химусе была на контрольном уровне.

У подопытных животных, использованных в этой серии экспериментов, в течение первого месяца наблюдались признаки угнетения ферментообразовательной функции поджелудочной железы. В частности, на 15-й день введения ГХЦГ в дозе $^1/_{20}$ $ЛД_{50}$ достоверно угнеталась липолитическая активность ткани железы, а протеолитическая активность проявляла явную тенденцию к снижению на 15-й и 30-й дни. Амилолитическая активность до конца четвертого месяц не изменялась, затем резко возрастала и на 180-й день в 2 раза превышала контрольный уровень. К кону экспериментов заметно повышались также липолитическая и протеолитическая активности, которые в более ранние сроки не менялись.

Результаты этих исследований позволяют заключить, что при длительном отравлении ГХЦГ в дозе $^1/_{20}$ $ЛД_{50}$ вначале отмечается некоторое угнетение секреции и синтеза панкреатических ферментов, затем деятельность железы нормализуется, а к концу исследований заметно повышается интенсивность ферментообразовательных процессов.

Самая малая из применявшихся нами доз ядохимиката ($^1/_{50}$ $ЛД_{50}$) вызывала наименьшие изменения в деятельности поджелудочной железы при длительном введении. В первый месяц отмечалась определенная тенденция к снижению липолитической и протеолитической активности в химусе и ткани железы, амилолитическая, напротив, возрастала. В последующем достоверных различий в активности ферментов химуса и гомогенатов поджелудочной железы у подопытных и контрольных крыс не было, но прослеживалась тенденция к возрастанию активности ферментов при действии малой дозы ядохимиката.

Таким образом, результаты всех проведенных с ГХЦГ экспериментов позволяют заключить, что он вызывает заметные сдвиги внешнесекре-

торной функции поджелудочной железы, направленность и глубина которых зависит от дозы препарата и длительность его воздействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф.А.Бабаджанова, В.П.Аскарьянц, А.Абдумаджидов, С.А. Саттарова, Б.Б. Нигманов. «Влияние пестицидов на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы крыс». Проблемы биологии и медицины, 2014, №4.1 (81)
2. Каримов К.Х., Иноятов Ф.Ш., Иноятова Ю.А. «Фармакодинамикагексенола при интоксикации ксенобиотиками» 2012 г.
3. Карамушкина С.В. «Внешнесекреторная функция поджелудочной железы» 2002 г.
4. Ackermann H. Ubergang phosphorganicher insecticide in der Embrio-Bildung der PO-Derivate und Auslosungtoxicher Symptome. Tagungsber. Akad. Landwirsshaft-Swiss., Gem. 2004, No126, 23-29.
5. KayK. Toxicology of pesticides: recent advances. Environ. Res., 2003, V., No2, 202-243.
6. Коротько ГФ. Секреция поджелудочной железы. Краснодар: Издательство Кубанского медицинского университета; 2005. 312 с.
7. Mastracci TL, Sussel L, The Endocrine Pancreas: insights into development, differentiation and diabetes. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling. 2012;1(5):609–628. PMCID: DOI: 10.1002/wdev.44/ PMC3420142.

REZYUME
XLORORGANIK PESTITSIDLARNING OSHQOZON OSTI BEZINING SEKRETOR FAOLIYATIGA TA'SIRI

Pazilova Sevara Bakievna, Babadjanova Feruza Abdumalikovna, Askar`yants Vera Petrovna, Mullayarova Kamila Alanovna.

Toshkent Davlat tibbiyot universiteti
babadjanovaf68@gmail.com

Kalit so'zlar: *oshqozon osti bezi, tashqi sekretor faoliyati, geksaxlortsiklogeksan, sekretsiya, amilaza, lipaza, fermentlar.*

Kalamushlarda geksaxlorsiklogeksan (GXSG) ta'sirida oshqozon osti bezining tashqi sekretor faoliyatini o'zgarishlari o'rganildi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, tajribaning birinchi kunlarida amilaza va lipaza sekretsiyasining kamayishi ularning asinar hujayralarda ishlab chiqarilish intensivligining pasayishi bilan bog'liq. Lekin, geksaxlorsiklogeksan (GXSG) dozalarini kamaytirish ferment ishlab chiqarish jarayonlari intensivligini ortishiga olib kelishi aniqlandi. Demak, GXSGning me oshqozon osti beziga ta'siri ikki fazali xarakterga ega bo'lib, boshlang'ich sekretor faoliyatni susayishi, uzoq vaqt davomida) ta'sirlash, sekretor faoliyatni kuchayishiga olib kelishini aniqlandi.

SUMMARY
EFFECT OF ORGANOCHLORINE PESTICIDES ON PANCREATIC SECRETION

Pazilova Sevara Bakievna, Babadjanova Feruza Abdumalikovna, Askar`yants Vera Petrovna, Mullayarova Kamila Alanovna

Tashkent State Medical University
babadjanovaf68@gmail.com

Key words: *pancreas, exocrine function, hexachlorocyclohexane, secretion, amylase, lipase, enzymes.*

The effect of hexachlorocyclohexane (HCH) on the exocrine function of the pancreas was studied in outbred white rats. Experiments have shown that during the initial period of exposure to HCH, a decrease in the secretion of amylase and lipase is observed, which is associated with a decrease in the intensity of their synthesis in the acinar cells of the pancreas. With long-term use of HCH at a dose of 1/20th the LD50, the synthesis and secretion of pancreatic enzymes is initially suppressed. However, by the end of the observation period, a significant increase in the intensity of enzyme production is observed.

УДК: 616.962.1:614.2:614.4(091)

ASKARIDOZ KASALLIGINING RETROSPEKTIV EPIDEMIOLOGIK TAHLILI VA PROFILAKTIKASI

[1]Rasulov Shomurod Maxmudovich, [1]Toshpo'latov A'zamjon Yusuf o'g'li, [2]Matyakubov Mansurbek Baxtiyar o'g'li.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti Termiz filiali [1],
Sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi sohasida kadrlarni qayta tayyorlash va ularning malakasini oshirish markazi[2]
rshm81epid@mail.ru

Kalit so'zlar: *epidemiologiya, askaridoz, geogelmint, gelmint, invaziya, retrospektiv epidemiologik tahlil, profilaktika.*

Ushbu maqolada O'zbekiston Respublikasida 2013 – 2023 yillardagi askaridoz kasalligining retrospektiv epidemiologik tahlili, ya'ni Respublika bo'yicha, ma'muriy hududlar bo'yicha hamda kasallikning yoshlar va jinslar bo'yicha tahlili natijalari bayon qilingan. Bundan tashqari maqolada askaridoz kasalligining profilaktikasini takomillashtirish bo'yicha takliflar ishlab chiqilgan.

O'tkir askaridoz invaziyalari yiliga 60000 ga yaqin o'limga olib keladi, asosan bolalarda ichak tutilishi tufayli o'lim holati kuzatiladi [1,2,5,6].

Jahon miqiyosida gelmintozlar bilan 4,5 milliard kishi kasallangan [3]. Ulardan 1269 mln. askaridoz, 932 mln. ankilostomidozlar, 637 mln. trixotsefaliozlar, 353 mln. enterobiozlar, 77 mln. teniarinxozlar, 39 mln. gimenolepidozlar, 15 mln. difillobotriozlar, 10 mln. rishta bilan kasallanganlarni tashkil etadi [4,6]. Gijjalar ta'sirida bolalarning ruhiy fiziologik rivojlanishi kechikadi, kattalarda ishlash qobiliyati pasayib ketadi, organizmda allergik reaktsiyalar paydo bo'ladi, organizmning yuqumli kasalliklarga qarshiligi susayadi, emlanganlarda vaktsinaning samarasi pasayadi. Ba'zi gijjalar nogironliklarga va hattoki o'limga sabab bo'ladi (exinokokkoz, alveokokkoz va boshqalar).

Tadqiqotning maqsadi: O'zbekistonda askaridozning zamonaviy epidemiologik xususiyatlarini o'rganish va profilaktik tadbirlarini takomillashtirish.

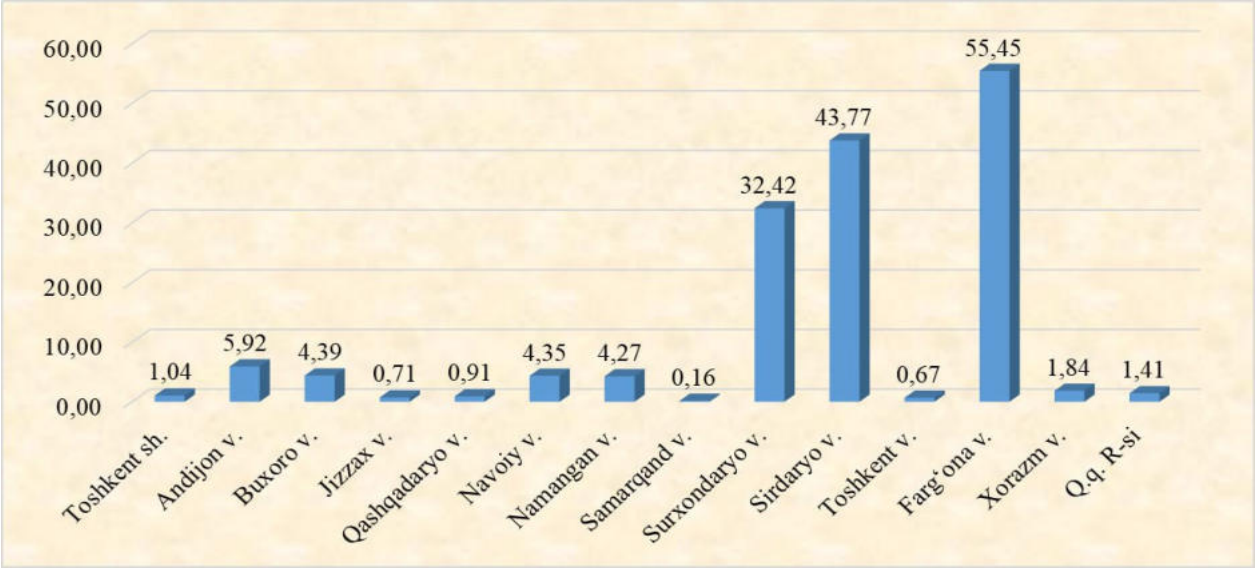
Tadqiqot materiallari: O'zbekiston Respublikasi Sanitariya – epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi qo'mitasining askaridoz bilan kasallanish bo'yicha 2013 – 2023 yillardagi rasmiy hisobotlari. Tadqiqotda epidemiologik va statistik usullardan foydalanildi.

Epidemiologik qonuniyatlarni ochish va muayyan kasallikka xos epidemik jarayonning xususiyatlarini idrok etish uchun epidemiologik tahlil usullariga murojaat etildi. Olingan ma'lumotlarga ko'ra, 2013 – 2023 yillarda Respublikamizda askaridoz bilan kasallanishda pasayish tendensiyasi kuzatilgan.

1-rasm. **O'zbekiston Respublikasida askaridoz kasalligining retrospektiv tahlili (100 ming aholiga nisbatan intenstiv ko'rsatkichlarda 2013 – 2023 – yillar)**

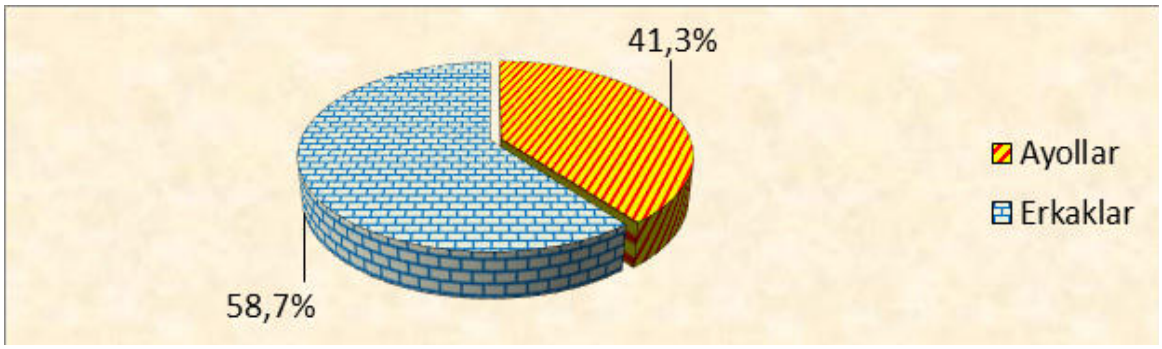
O'zbekiston Respublikasida 2013 – 2023 – yillar davomida askaridoz kasalligi bilan jami 40398 nafar kasallanganlar ro'yxatga olingan bo'lib, kasallanish ko'rsatkichi 100 ming aholiga, har xil yillarda 3,2 – 25,2 oralig'ida bo'lganligi aniqlandi. Tadqiqotlar olib borilgan yillar ichida eng yuqori ko'rsatkich 2015 – yil ya'ni 100 ming aholiga intensiv ko'rsatkichi 25,2 ni tashkil etgan (1 – rasm). 2023 – yil esa 3,2 bo'lib, 2015 – yilga nisbatan 7,87 barobar kamaygan.

2-rasmdan ko'rinib turganidek hududlar bo'yicha 2013 – 2023 yillarda askaridoz kasalligining o'rtacha intensiv ko'rsatkichlarda tahlil qilganimizda askaridoz bilan kasallanishning 100 000 aholiga nisbatan intensiv ko'rsatkichi quyidagicha ko'rinishda ro'yxatga olingan: Eng ko'p Farg'ona viloyatida – 55,45 ni, Sirdaryo viloyatida – 43,77 ni, Surxondaryo viloyatida – 32,42 ni tashkil etgan. Keying o'rinlarda Andijon viloyatida – 5,92 ni, Buxoro viloyatida – 4,39 ni, Navoiy viloyatida – 4,35 ni va Namangan viloyatida – 4,27 ni tashkil etgan bo'lib eng kam Samarqand, Toshkent, Jizzax, Qashqadaryo viloyatlarida uchragan.



2-rasm. **O'zbekiston Respublikasi ma'muriy hududlar bo'yicha 2013 – 2023 yillarda askaridoz kasalligining o'rtacha intensiv ko'rsatkichlari (100 000 aholiga nisbatan)**

Kasallanishning eng yuqori intensiv ko'rsatkichlari respublikaning Farg'ona, Sirdaryo, Surxondaryo viloyatlarida qayd etilgan. Invaziyaning bu viloyatlarda ko'p uchrashiga sabab birinchidan askarida tuxumlarini yetilishi uchun tuproqda yetarli haroratning mavjudligi bo'lsa, ikkinchidan sanab o'tilgan viloyatlarda aholining aksariyat qismi dehqonchilik bilan shug'ullanib, askarida tuxumlarining asosiy yuqtirish omili bo'lgan tuproq bilan bevosita aloqada bo'lishidir.



3-rasm. **2013 – 2023 yillarda O'zbekiston Respublikasida askaridoz invaziyasining jinslar orasida tarqalganligi (foizlarda)**

Ushbu rasmdan ko'rinib turibdiki O'zbekiston Respublikasida kasallanishning retrospektiv tahlilini jinslar orasida tarqalganligi bo'yicha o'tkazganimizda kasallikning asosan, ya'ni 58,7 % ini erkaklar tashkil qilgan, qolgan 41,3 % ini esa ayollar tashkil etgan. Kasallanish erkaklarda ayollarga nisbatan ko'proq uchragan. Bunga sabab qilib aholi orasida ko'p hollarda erkaklar hayot faoliyati davomida tuproq bilan ko'p muloqotda bo'ladilar, jumladan dehqonchilik – rezavor meva sabzavotlar, poliz ekinlari yetishtirishda, xo'jalik hamda chorvachilik ishlarida askaridozning kasallik yuqtirish omili bo'lgan tuproq bilan bevosita aloqada bo'lishlari bilan tushuntiriladi.

Askaridozlarga qarshi muvaffaqiyatli profilaktik tadbirlarni amalga oshirishda aholining madaniyati va turmush darajasini yanada oshirish katta ahamiyatga ega.

Bu maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalarni bajarish zarur bo'ladi.

Aholining turli qatlamlari va ayniqsa bolalar o'rtasida sanitariya – targ'ibot tadbirlarini kuchaytirish; Profilaktik tadbirlarni doimiy ravishda amalga oshirish uchun keng jamoatchilik va mahalla faollarini jalb etish; Shaxsiy gigiyena tadbirlariga qat'iy rioya qilish; Invaziya tarqalishida asosiy rol o'ynaydigan aholi guruhlari orasida bemorlarni aniqlash; Tuproqning askaridoz tuxumlari bilan zararlanish xavfini muntazam ravishda nazorat qilib borish; Aholini sifatli ichimlik suvi hamda kanalizatsiya tizimi bilan ta'minlash ko'rsatkichlarini yanada oshirish; Jamoat tashkilotlari, bog'lar, sayilgohlar, hiyobonlarda sanitariya gigiyena talablariga javob beradigan hojatxonalar qurish, har bir hovlida axlat qutilarini o'rnatish va ularni doimiy ravishda tozalashga, chiqindilarni maxsus betonlashtirilgan joyda usti yopiladigan konteynerlarda to'plash hamda vaqtida olib ketilishini nazorat qilish; Mevalar va sabzavotlarni tozalab yuvish. Umumiy ovqatlanish korxonalari va ularda xizmat qiluvchi xodimlar ustidan doimiy ravishda tibbiy – sanitariya hamda epidemiologik nazoratini amalga oshirish (yilda 1 marotaba).

Xulosa qilib aytganda askaridozga nisbatan epidemiologik vaziyatni belgilovchi asosiy ijtimoiy – ekologik omillar dinamikasini tahlil etib borish (suv, tuproq, meva – sabzavotlarni askarida tuxumi bilan zararlanish dinamikasi va boshqalarni tekshirish) sifatini oshirish yaxshi samara beradi.

Adabiyotlar ro'yxati

1. Раимкулов К. М. Аскаридоз в г. Бишкек и проблемы профилактики / К. М. Раимкулов, Ж. М. Усубалиева, К. Г. Мамбет [и др.] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2021. – № 2. – С. 14-24.

2. Расулов Ш.М., Тошпўлатов А.Ю. Эхинококкоз касаллигига ташхис қўйишда серологик текширишнинг аҳамияти // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari xalqaro ilmiy – amaliy anjuman. – Toshkent, 27 dekabr 2022 y. - №1 –B.154 – 157.

3. Тошпўлатов А.Ю., Матназарова Г.С., Расулов Ш.М. Като ва Миура усулида ичак гельминтозлари ва аскаридозга текшириш // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari xalqaro ilmiy – amaliy anjuman. – Toshkent, 27 dekabr 2022 y. - №1 –B. 165 – 167.

4. Ghahremani GG, Hahn ME. Resurgence of intestinal ascariasis among adults: radiological diagnosis and clinical implications. Abdom Radiol (NY). 2022 Mar;47(3):915-922.

5. Hamarsheh O, Amro A. Epidemiology of Parasitic Infections in the West Bank and Gaza Strip, Palestine. Am J Trop Med Hyg. 2020 Feb;102(2):313-317.

6. Rasulov Sh.M. Exinokokkozning epizootologiyasi va epidemiologiyasi. // O'zbekiston vrachlar assotsiatsiyasining byulleteni.-Toshkent.- 2020. №2.-S. 62-66.

РЕЗЮМЕ
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПРОФИЛАКТИКА АСКАРИДОЗА

[1]Расулов Шомурод Махмудович, [1]Тошпулатов Аъзамжон Юсуфович, [2]Матякубов Мансурбек Бахтиярович

Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского университета[1], Центр переподготовки и повышения квалификации кадров в области санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здравоохранения[2]

rshm81epid@mail.ru

Ключевые слова: *эпидемиология, аскаридоз, геогельминт, гельминт, инвазия, ретроспективный эпидемиологический анализ, профилактика.*

В данной статье изложены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости аскаридозом в Республике Узбекистан за 2013 –2023 годы, то есть по Республике, по административным территориям, а также по возрасту и полу заболевания. Кроме того, в статье разработаны предложения по совершенствованию профилактики аскаридоза.

RETROSPECTIVE EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS AND ASCARIDOSIS PREVENTION

[1]Rasulov Shomurod Makhmudovich, [1]Toshpulatov A'zamjon Yusuf ugli, [2]Matyakubov Mansurbek Bakhtiyar ugli.

Termez Branch of Tashkent State Medical University[1], Center for Retraining and Professional Development of Personnel in the Field of Sanitary-Epidemiological Wellbeing and Public Health[2]

rshm81epid@mail.ru

Key words: *epidemiology, ascariasis, geohelminth, helminth, invasion, retrospective epidemiological analysis, prevention.*

This article presents the results of a retrospective epidemiological analysis of the incidence of ascariasis in the Republic of Uzbekistan for 2013 – 2023, that is, by Republic, by administrative territories, as well as by age and gender of the disease. In addition, the article has developed proposals to improve the prevention of ascariasis.

UDK: 57.087:616.34-092-056-053 :612.017 -612.3

EKSPERIMENTAL KRON KASALLIGIDA QON SHAKLLI ELEMENTLARINING BIOFAOL MODDALAR BILAN KORREKSIYASI

Rimbayeva Oygul Davron qizi, Axmedova Gulsara Bahodir qizi

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti
gulsara.akhmedova@inbox.ru

Kalit so'zlar: *Kron modeli, sirka kislotasi, eritrotsit, leykotsit, trombotsit, biologik faol modda.*

Tadqiqotning vazifasi - 4,5 % sirka kislotasi yordamida hosil qilingan Kron modelida 3-propionil-aminobenzimidazol qon tarkibidagi asosiy ko'rsatkichlarga ta'sirini o'rganishdan iborat.

Metodlar. Tajribada eritrotsit, leykotsit va trombotsitlarning soni hamda funksional xususiyatlari baholandi. Hayvonlarda surunkali eksperimental Kron kasalligi modelini yaratish uchun sirka kislotasining 4,5% li eritmasidan foydalanildi,keyinchalik belgilangan vaqt davomida modellar 2 modda bilan korreksiya qilindi.

Natijalar. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, biologik faol modda qo'llanganda qon hujayralarining miqdoriy va sifat jihatlari ijobiy tomonga o'zgardi: eritrotsitlar soni tiklandi, leykotsitar ko'rsatkichlar yallig'lanish darajasining pasayishini aks ettirdi, trombotsitlar faoliyati esa barqarorlashdi.

Xulosa. Biologik faol modda Kron modeli sharoitida gematologik muvozanatni qayta tiklashda samarali vosita sifatida namoyon bo'lib, Kron kasalligini davolashda yangi ilmiy yondashuvlarni ishlab chiqishga zamin yaratadi.

Kirish. Kron - kasalligi surunkali yallig'lanishli ichak kasalligi bo'lib, ovqat hazm qilish tizimining har qanday qismini zararlashi mumkin Kron kasalligi oshqozon-ichak traktining har qanday segmentiga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan yallig'lanishli ichak kasalligi (IBD)ning bir turidir.[1] Alomatlar orasida ko'pincha qorin og'rig'i, diareya, isitma, qorin bo'shlig'i kengayishi va vazn yo'qotish kiradi.[2][1] Oshqozon-ichak traktidan tashqaridagi asoratlar kamqonlik, teri toshmasi, artrit, ko'zning yallig'lanishi va charchoqni o'z ichiga olishi mumkin. [2]. Ko'pincha ingichka ichakning oxirgi qismi (ileum) va yo'g'on ichak zararlanadi. Kron kasalligi (KR) ko'p omilli kasallik bo'lib, ichak traktining surunkali yallig'lanishi bilan tavsiflanadi. Kron kasalligi - bu g'arbiy dunyoda 2,5 milliondan ortiq odamga ta'sir qiluvchi ichak kasalliklardan bir hisoblanadi. Kron kasalligi surunkali ichak yallig'lanishi bo'lib, hozirda rivojlanayotgan mamlakatlarda tobora ko'payib bormoqda [3]. Kron kasalligi shilliq qavatining yarasi va yallig'lanishi bilan tavsiflanadi, bu oshqozon-ichak traktining istalgan joyida paydo bo'lishi mumkin, lekin ko'pincha distal ingichka ichakka ta'sir qiladi. Ajralib turuvchi belgilarga ichak devorining butun qalinligini qamrab olgan uzluksiz, transmural yallig'lanish va limfoid agregatlar va granulomalar bilan

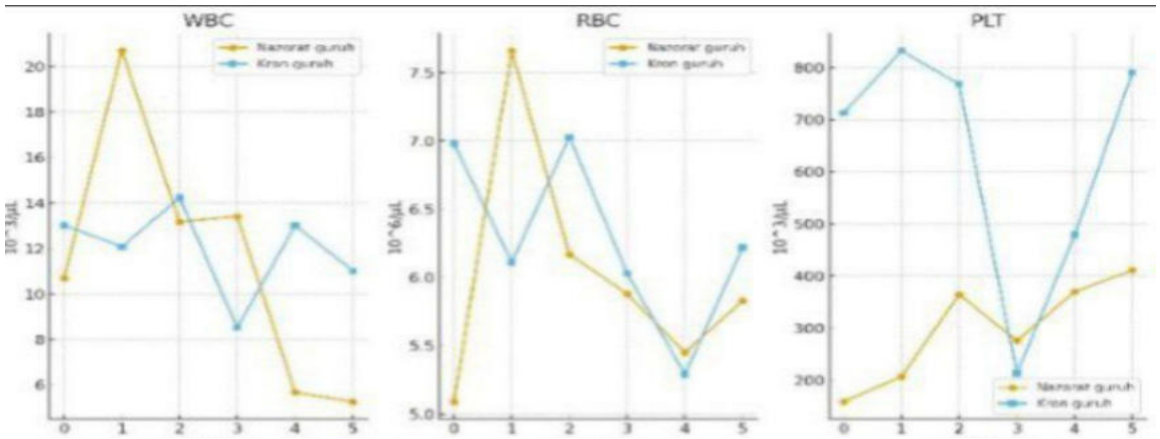
bog'liq yallig'lanish reaksiyasi kiradi [4]. Hozirgi davolash usullariga an'anaviy yallig'lanishga qarshi vositalar (kortikosteroidlar), immunomodulyatorlar (tiopurinlar va metotreksat), o'sma nekrozi omiliga (anti-TNF) qarshi qaratilgan antikorli biologik vositalar, antibiotiklar va jarrohlik kiradi. Kron kasalligi bilan kasallangan bemorlarning taxminan yarmi tashxisdan keyin 10 yil ichida jarrohlik amaliyotiga muhtoj bo'ladi va ko'pchilik kortikosteroidlarni tez-tez qabul qilishni yoki immunosupressiv davolanishni talab etadigan kasallik jarayonini keltirib chiqaradi [5]. Hozirgi vaqtda eng samarali tibbiy yondashuv (anti-TNF va tiopurinlarning kombinatsiyasi) atigi 50% samarali bo'lganligi sababli, Kron kasalligining oldini olish, tabiiy tarixini o'zgartirish va oxir-oqibat davolash uchun yangi terapevtik vositalarga sezilarli darajada talab ortmoqda[6]. Hozirgi kunda kasallikning zamonaviy usullarini aniqlash,ularni tatbiq etish fan oldida turgan muammolardan biri hisoblanadi.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Zamonaviy maqola adabiyotlarni tahlil qiladigan bo'lsak,Kron kasalligi patogenezi to'qimalarning yallig'lanishiga asoslangan bo'lib, luminal bakterial antigenlarga qarshi to'xtatib bo'lmaydigan immunitet reaksiyasidan kelib chiqadi CD4 T-hujayralari, CD8 T-hujayralari, B-hujayralari, CD14 monotsitlari va tabiiy qotillar kabi immun hujayralar bu jarayonda ishtirok etadilar, chunki ular kron bilan kasallanganlarning ichaklariga infiltratsiya qilinadi. Immunitet bilan bog'liq bo'lgan CD-ga sezgirlikning bir qismi yuqumli kasalliklardan himoyalanishning ba'zi tug'ma mexanizmlarida joylashgan va ichak shilliq sekretsiyasi ularning bir qismidir. Mukus ishlab chiqarishni kamaytiradigan Muc2 genining variantlari modelidagi CD bilan bog'liqligi ko'rsatilgan. Bir tuxumdan rivojlangan egizaklarda kron kasalligining rivojlanishi yarali kolitga nisbatan 50% yuqoridir [11]. Genomik assotsiatsiyalar bo'yicha tadqiqotlar ichak yallig'lanish kasalliklari bilan bog'liq 200 dan ortiq allellarni aniqladi, ulardan 37 tasi Kron kasalligi uchun xosdir [10]. Kasallikning irsiylanishining atigi 13,1% irsiy o'zgaruvchanlik bilan izohlanadi, bu epigenetik va boshqa genetik bo'lmagan atrof-muhit omillarining ahamiyatini ta'kidlaydi. Barcha yutuqlarga qaramay, faqat genetika kasallikning o'zgarishi va fenotiplarini tushuntirib bera olmadi va shuning uchun genetik baholash klinik amaliyotda qo'llanilmaydi [12]. 2001-yilda Kron kasalligi xavfi bilan tanlab bog'langan NOD2 (CARD15 nomi bilan ham tanilgan) hujayra ichidagi yallig'lanishni sezadigan,genlar tarkibi kashf etilgandan so'ng, 70 000 dan ortiq odamda Kron kasalligi bilan bog'liq bo'lgan 200 dan ortiq lokuslar aniqlangan [13]. Kron kasalligi uchun kichik xavf o'choqlarining aksariyati immunomediatsiyalangan kasalliklarning keng doirasi bilan taqsimlanadi [14]. Muhimi shundaki, umumiy irsiy xavfning katta qismi bir nechta lokuslarda, shu jumladan NOD2 va ATG16L1 autofagiya geni (ikkalasi ham CD uchun xos) va IL-23 retseptorlari geni IL23R (bu Kron kasalligi va Yarali kolit xavfini oshiradi) o'zgarishi bilan izohlanadi.

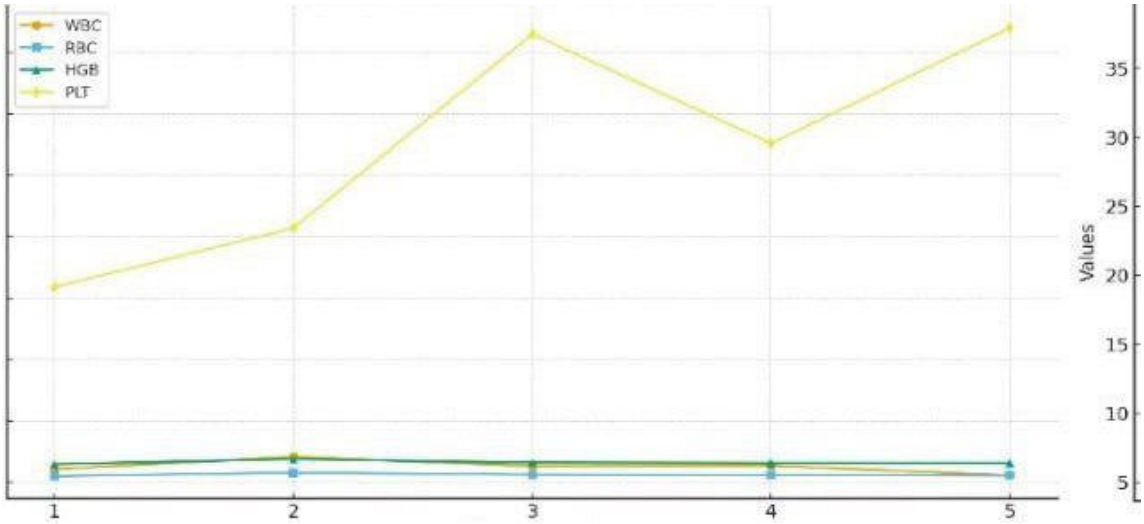
Materiallar va metodlar. Hayvonlarda surunkali eksperimental Kron kasalligi modelini yaratish uchun sirka kislotasining 4,5% li eritmasidan foydalanildi.Eksperiment uchun dastlab kalamushlar 1 hafta davomida maxsus sharoitlarda parvarish qilinib, adaptatsiya jarayoni amalga oshirildi. So'ngra

hayvonlarning orqa ichagiga 2 ml 4% li sirka kislotasi poliuretan trubka yordamida rektal yuborildi. Sirka kislotasi yuborilgandan 24-48 soat o'tib, yo'g'on ichak devorida quyidagi patologik o'zgarishlar kuzatildi: ichak devorining neytrofil infiltratsiyasi, shilliq va shilliq osti qavatlarining nekrozi, qon tomirlarning kengayishi, shilliq osti shish qatlami va eroziyali yaralar kuzatildi. Ushbu model yallig'lanishli ichak kasalliklarini eksperimental o'rganishda keng qo'llaniladi. Sirka kislotasi yordamida hayvonlarda eksperimental Kron kasalligi modelini yaratish metodikasi ilmiy adabiyotlarda keng qo'llaniladi. Ushbu metodika birinchi marta Okayasu I. va boshqalar (1990) tomonidan taqdim etilgan bo'lib, sichqonlarda kolit modelini ishlab chiqishda foydalanilgan[15,17]. Keyinchalik bu usul Morris G.P. va boshqalar (1989) tomonidan takomillashtirilib, sirka kislotasi bilan hayvonlarda yallig'lanishli ichak kasalliklari modelini yaratish uchun qo'llanilgan[15,16].Kron modeli chaqirilgan oq zotsiz kalamushlarda kron kasalligining belgilari yuzaga chiqqandan so'ng,7,14,21 kun davomida kasal kalamushlarga 3-propionil aminobenzimidazol DMFA (0,5) biologik faol modda bilan korreksiya qilindi.Har 7 kun davomida korreksiya qilingan kalamushlardan laboratoriya sharoitida qon olindi va ,,Mindray BC-2800vet gematologik analizatorida tekshirildi, natijalar olindi,tahlil qilindi.Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, bu modda kalamushlarga immunodulyator va antioksidant ta'sir ko'rsatdi.

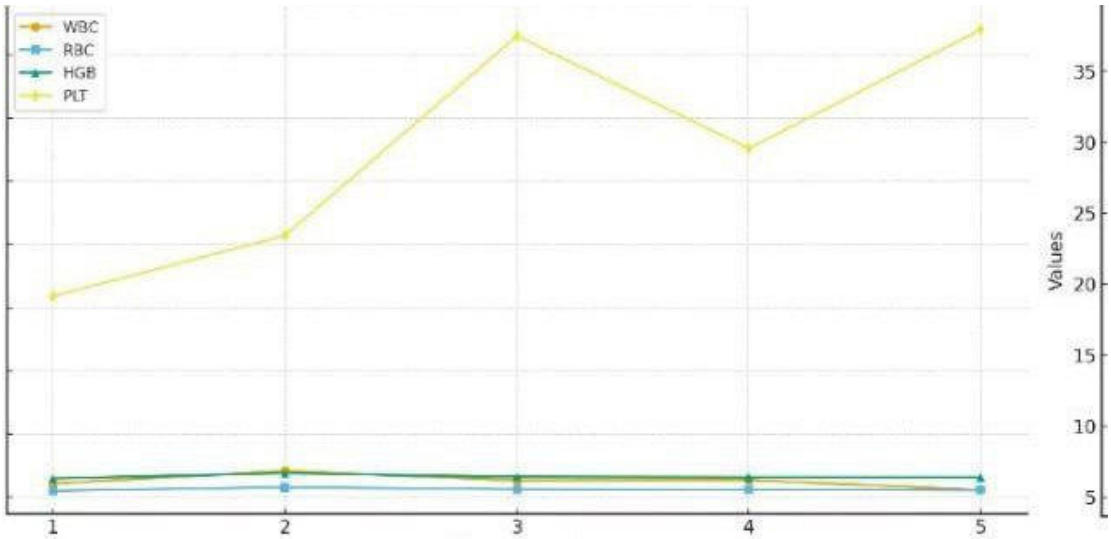
Olingan natijalar va muhokama.Ushbu tadqiqot davomida oq zotsiz erkak kalamushlarda 4,5% sirka kislotasi yordamida Kron kasalligi modeli chaqirildi. Gematologik ko'rsatkichlar tahlili natijasida kron modeli chaqirilgan guruhlarda nazorat guruhiga nisbatan fiziologik o'zgarishlar kuzatildi.Kron modeli guruhida eritrotsitlar soni, gemoglobin va gematokrit ko'rsatkichlari keskin kamaygani anemiyaning rivojlanishidan dalolat beradi. Bu esa surunkali yallig'lanish jarayonlarida qon hosil qiluvchi to'qimalar faoliyatining buzilganligini ko'rsatadi. Kron tashxisi aniqlangan kalamushlarning qoni tarkibida leykotsitlar miqdori, ayniqsa neytrofillar sezilarli oshdi, bu esa ichak shilliq qavatida rivojlangan yallig'lanish jarayonlarini ko'rsatadi. Trombotsitlar sonining biroz pasayishi ham kuzatilib, bu yallig'lanish jarayonida gemostaz tizimining buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. 3-propionil-aminobenzimidazol bilan korreksiya qilinganda esa gematologik ko'rsatkichlar sezilarli darajada me'yorlashgani kuzatildi. Xususan, eritrotsitlar, gemoglobin va gematokrit ko'rsatkichlari oshib, anemiya belgilarining pasayishi kuzatildi. Leykotsitlar soni kamayib, neytrofillar ko'rsatkichi pasaydi, limfotsitlar esa nisbatan ko'paydi. Bu moddaning yallig'lanishga qarshi va immunomodulyator ta'sir qilganligini ko'rsatadi. Trombotsitlar sonining barqarorlashishi biologik moddaning gemostaz tizimining faoliyati yaxshilanganligini ko'rsatadi.Olingan natijalar adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga mos keladi.Ushbu tadqiqot shuni ko'rsatdiki, benzimidazol hosilalari shuningdek,3-propionil-aminobenzimidazol antioksidant va immunomodulyator vosita bo'lib,kron kasalligi kabi surunkali yallig'lanish jarayonlarida terapevtik ta'sir ko'rsatdi.



1.1-rasm. **Sog'lom nazorat va kron guruhida hayvonlarning qoni tarkibida eritrotsitlar, leykotsitlar, trombotsitlar ko'rsatkichlari.**



2-rasm. **3-propionil-aminobenzimidazol bilan 14 kun korreksiya qilingan kalamushlarda qoni tarkibidagi eritrotsitlar, leykotsitlar, trombotsitlar ko'rsatkichlari.**



3-rasm. **3-propionil-aminobenzimidazol bilan 21-kun korreksiya qilingan kalamushlar qoni tarkibidagi eritrotsit, leykotsitlarning ko'rsatkichlari.**

Xulosa. Tajriba natijalari shuni ko'rsatdiki, oq zotsiz kalamushlarda sirka kislotasi (4,5%) yordamida Kron kasalligi modeli muvaffaqiyatli chaqirilgan. Kasallik faollashgan davrda hayvonlarning gematologik ko'rsatkichlarida o'zgarishlar kuzatildi: eritrotsitlar soni kamayishi, leykotsitlar darajasining oshishi va trombotsitlar sonining ko'payishi qayd etildi. 21 kunlik davolash davomida propionil aminobenzimidazol biologik faol moddasi immunomodulyator xususiyat ko'rsatib, hayvonlarda yallig'lanish jarayonlarini kamaytirdi va gematologik ko'rsatkichlarning normallashtirilishiga olib keldi. Shu bilan, ushbu moddani Kron kasalligini davolashda potentsial terapevtik vosita sifatida qo'llash mumkinligi tasdiqlandi.

FOYDANILGAN ADABIYOTLAR

1. Crohn's Disease". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Archived from the original on December 8, 2019. Retrieved December 8, 2019.

2. Butun Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti hisobotlari. https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicatorgroup-details/MDB/inflammatory-bowel-disease

3. L.Loranskaya I. D., Ul'trabedikyan KH. A. Vospalitelniye zabolevaniya kishechnika (nespetsificheskiy yazvenniy kolit i bolezn Krona): Klinika, diagnostika i lecheniye. — M.: Miklosh, 2004.

4. Dickinson, Eric; Leser, Martin E. (2007-10-31). Food Colloids: Self-Assembly and Material Science. Royal Society of Chemistry. p. 22. ISBN 978-1-84755-769-5. Lerebours E. et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case–control study //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2007. – T. 102. – №. 1. – C. 122-131.

6. Beaugerie L. et al. Predictors of Crohn's disease //Gastroenterology. – 2006. – T. 130. – №. 3. – C. 650-656.

7. Colombel J. F. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease //New England journal of medicine. – 2010. – T. 362. – №. 15. – C. 1383-1395.

8. Wallace KL. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014;20(1):6. Doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

9. Jose FA, Heyman MB (February 2008). "Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease". Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 46 (2): 124–133. doi:10.1097/MPG.0b013e318093f4b0. PMC 3245880. PMID 18223370.

10. Ivashkin V.T., Shelygin YU.A., Khalif I.L. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona-2017

11. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV (December 2021). "Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis". Gastroenterology. 161 (6): 1865–1877. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.032. hdl:11577/3401611. PMID 34425093.

12. Joossens M. et al. Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases //Inflammatory bowel diseases. – 2007. – T. 13. – №. 5. – C. 580-584.

13. Kaplan, G. G. & Ng, S. C. Global-

isation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 1, 307–316 (2016)

14. Khalili, H. et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. Gut https://doi.org/10.1136/gutjnl2019-319505 (2020).

15. Zaripov B. et al. Kalamushlarda Eksperimental Kron Kasalligining Gistologik xususiyatlari. – 2024.

16. Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk M.R., Wallace J.L.Reproducibility of experimental colitis in rats induced by intrarectal administration of trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) and acetic acid. // Journal of Pharmacological Methods. – 1989. – Vol. 21(4). – P. 275–283.

17. Okayasu I., Hatakeyama S., Yamada M., Ohkusa T., Inagaki Y., Nakaya R. A novel method of inducing experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. Gastroenterology. – 1990. – Vol. 98(3). – P. 694–702.

РЕЗЮМЕ
КОРРЕКЦИЯ БИОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ КРОН

Римбаева Ойгуль Даврон кизи, Ахмедова Гульсара Баходир кизи,

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
gulsara.akhmedova@inbox.ru

Ключевые слова: *модель Крона, уксусная кислота, эритроцит, лейкоцит, тромбоцит, биологически активное вещество.*

Целью исследования было изучение влияния 3-пропиониламинобензимидазола на основные параметры крови в модели болезни Крона, созданной с использованием 4,5% уксусной кислоты. Методы. В эксперименте оценивали количество и функциональные свойства эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Для создания хронической экспериментальной модели болезни Крона у животных использовали 4% раствор уксусной кислоты, после чего модели корректировали двумя веществами в течение определенного периода времени.

Результаты. Полученные данные показали, что при применении биологически активного вещества наблюдались положительные изменения количественных и качественных показателей форменных элементов крови: восстанавливалось количество эритроцитов, лейкоцитарные показатели отражали снижение уровня воспаления, стабилизировалась активность тромбоцитов.

Заключение. Биологически активное вещество, по-видимому, является эффективным средством для восстановления гематологического баланса в модели болезни Крона, что создает основу для разработки новых научных подходов к лечению болезни Крона.

SUMMARY
CORRECTION OF BLOOD FORMED ELEMENTS WITH BIOACTIVE SUBSTANCES IN EXPERIMENTAL CROHN'S DISEASE

Rimbayeva Oygul Davron qizi, Axmedova Gulsara Bahodir qizi

Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan
gulsara.akhmedova@inbox.ru

Keywords: *Crohn's model, acetic acid, erythrocyte, leukocyte, platelet, biologically active substance.*

The aim of the study was to study the effect of 3-propionyl-aminobenzimidazole on the main blood parameters in a Crohn's model created using 4.5% acetic acid evaluated in the experiment. 4,5% solution of acetic acid was used to create a chronic experimental Crohn's disease model in animals, and then the models were corrected with 2 substances for a specified period of time.

Results. The data obtained showed that when using the biologically active substance, the quantitative and qualitative aspects of blood cells changed positively: the number of erythrocytes was restored, leukocyte indicators reflected a decrease in the level of inflammation, and platelet activity stabilized.

Conclusion. The biologically active substance appears to be an effective tool for restoring hematological balance in the Crohn's model, which creates a basis for the development of new scientific approaches to the treatment of Crohn's disease.

UDK: 612.124-06:599.323.4

ETANOLLI EKSPERIMENTAL MODELDA ICHKI ORGANLAR MORFOFUNKSIONAL HOLATI TAHLILI

Zaripov Bakridin Zaripovich, Sabirova Dinora Marks qizi, Bahronov Sohibjon Sapo o'g'li, Axmedova Gulsara Bahodir qizi, Rajabova Nargiza Rashid qizi

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti
sobirovadinora2922@gmail.com

Kalit so'zlar: *alkogolizm, eksperimental model, gistologik tekshiruv, gematoksilin, eozin.*

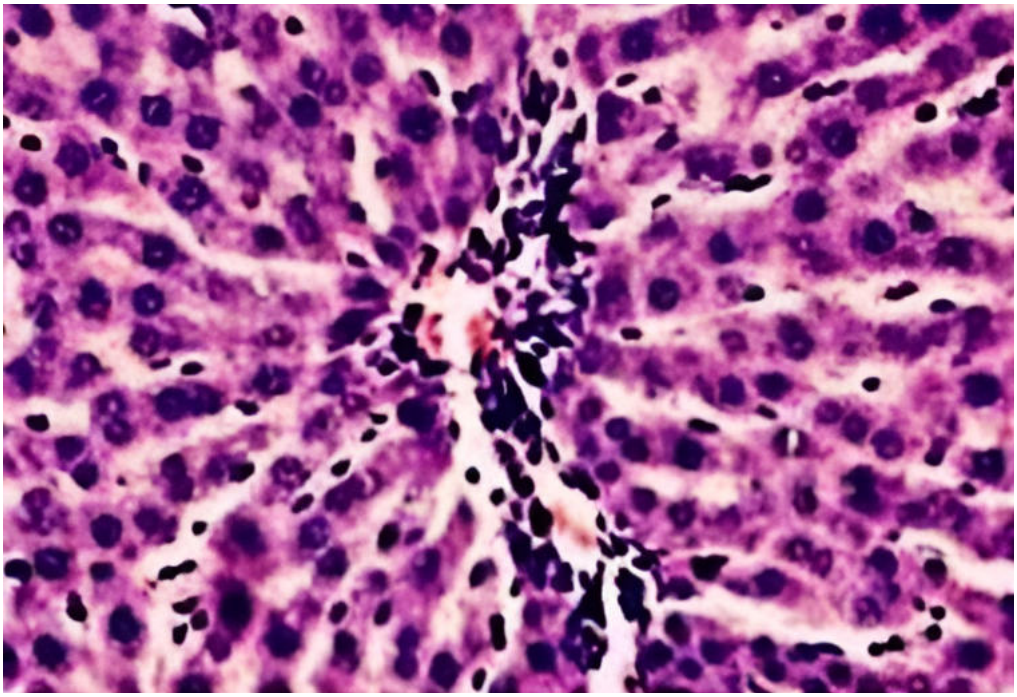
Maqolada sog'lom holatdagi va laboratoriya sharoitida 70%li etil spirti ta'sir ettirib surunkali eksperimental alkogolizm kasalligi hosil qilingan kalamushlarda ichki organlar: ichak, miya, o'pka va jigarning gistologik holati o'rganilgan va solishtirilgan. 70%li etil spirti ta'sirida sinusoid kapilyarlarning to'laqonligi va gepatotsitlarning nekrobiozi kuzatilgan va fiziologik holati o'rganilganda ularda guruh hosil qilish jarayoni kuzatildi, tana vazni va harakatchanlik kamaydi. Tananing ayrim qismlarida tuklar to'kilib, teri ochilib qoldi. Ularda qarshilik ko'rsatish va agressiya kuchaydi.

Alkogolizm dunyo bo'yicha insoniyatga katta xavf tug'diruvchi illatlardan biri bo'lib, pankreatit, qand kasalligi, stenokardiya va miokard infarkti kasalliklariga ham sabab bo'ladi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra alkogolizm 2022-yilda 12 va undan katta yoshdagi insonlarning 98 457 nafari jigar kasalligi bilan kasallangan bemorlar o'limining 46%i spirtli ichimliklar bilan bog'liq. Erkaklar orasida 60 412 nafar jigar kasalligi bilan kasallangan bemorlar o'limiga sabab bo'lgan, ularning 48,6%i spirtli ichimliklar bilan bog'liq[1]. Ayollar orasida 38 063 nafar jigar kasalligi bilan kasallangan bemorlar o'limiga sabab bo'lgan, ularning 41,8%i spirtli ichimliklar bilan bog'liq. Shulardan kelib chiqqan holda alkogolizm modelini ishlab chiqish va uning turli oqibatlarini biologik faol moddalar bilan korreksiya qilish fiziologiya sohasida dolzarb masalalardan biri hisoblanadi[2,3,4]. Shu sabablardan ham alkogolizmni kalamushlarda eksperimental modellarini ishlab chiqish va uni o'rganish fiziologiyaning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi[5].

Tadqiqot metodlari va materiallari. Surunkali eksperimental Alkogolizm bilan kasallangan hayvonlarni vizual tarzda kuzatganimizda ularda guruh hosil qilish jarayoni kuzatildi, tana vazni va harakatchanlik kamaydi. Harakat koordinatsiyasi buzilishi kuzatildi. Tananing ayrim qismlarida tuklar to'kilib, teri ochilib qoldi. Ularda qarshilik ko'rsatish va agressiya kuchaydi.

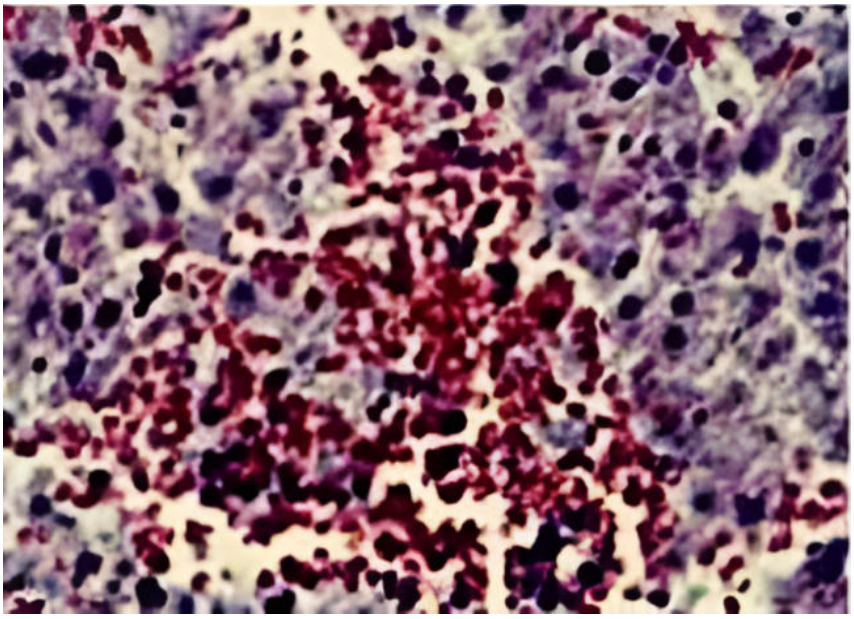
Tadqiqot natijalari va ularning tahlili. Kalamushlar yorib ko'rilganda jigar, oshqozon va ichaklarning rangi o'zgarganligi kuzatildi. Ichaklarda limfatik tugunlar shishganligi va qabziyat yuza-

ga kelganligi aniqlandi. Ularning ichaklari va oshqozoni odatdagiga nisbatan 2-3 barobar kattalashib shishib ketgani ko`rildi.



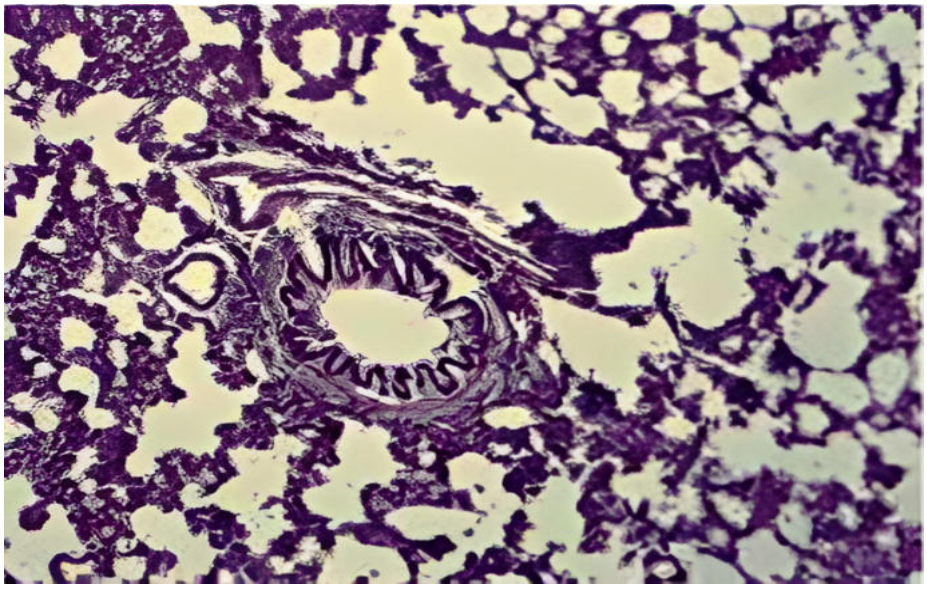
1-rasm. **Sog'lom kalamush jigar to'qimasining gistologiyasi. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

Sog'lom kalamush jigar to'qimasining gistologiyasi: Jigarning gistositoarxitektonikasi normada. Mikroskopik nuqtai nazardan, har bir jigar bo'lagi jigar bo'laklaridan iborat. Lobulalar taxminan olti burchakli bo'lib, gepatotsitlar plitalari va markaziy venadan interlobulyar portal triadalarning xayoliy perimetri tomon tarqaladigan sinusoidlardan iborat holatda ekanligi aniqlandi.



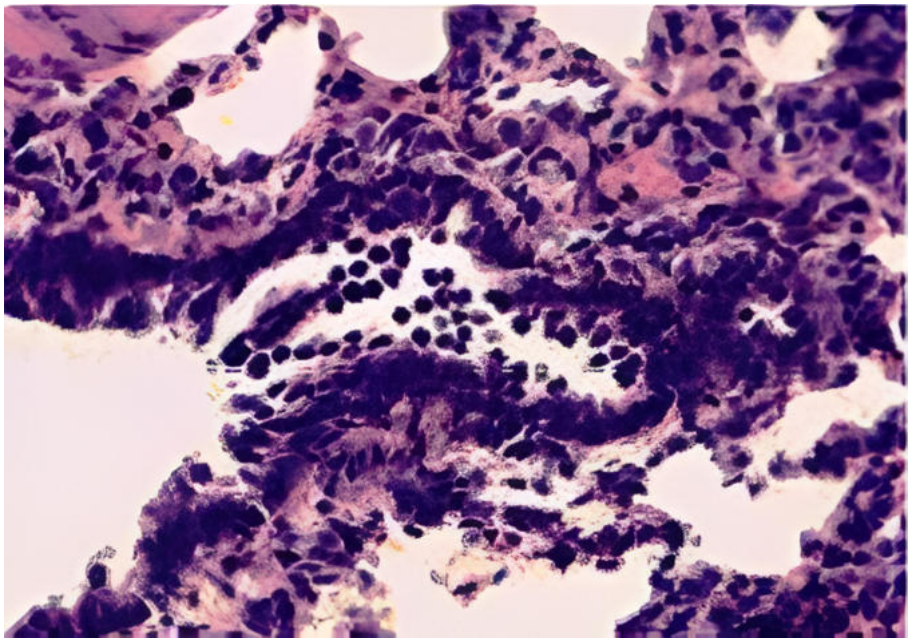
2-rasm. **70%li etil spirti ta'sirida jigar gistologiyasi. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

70%li etil spirti ta'sirida, sinusoid kapilyarlarning to'laqonligi va gepatotsitlarning nekrobiozi kuzatilgan. Bu rasmdagi patologiya uzoq muddatli intoksikatsiya va gipoksiya ta'sirida rivojlangan. Etanolni 8 ml / kg dozada yuborish natijasida yuzaga kelgan surunkali alkogolli zaharlanish gepatotsitlarda distrofik o'zgarishlarning paydo bo'lishiga olib keldi. Jigarning turli tarkibiy va funksional qismlarining diffuz limfotsitar infiltratsiyasi, etanolning dozasi yoki ta'sir qilish muddatidan qat'i nazar, zaif ifodalanganligi aniqlandi.



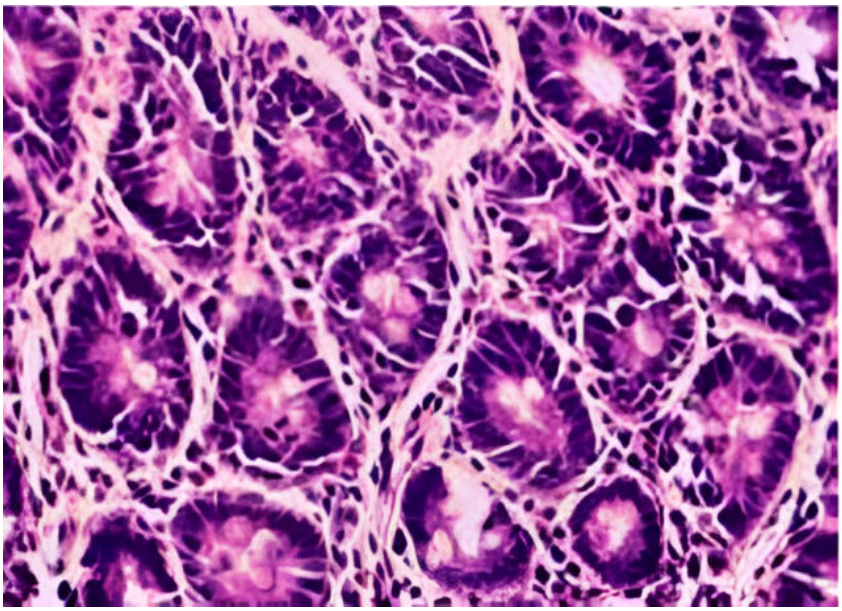
3-rasm. **Sog'lom kalamush o'pka to'qimasining gistologiyasi. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

Sog'lom kalamush o'pka to'qimasining gistologiyasi (nazorat guruhi). O'pkaning gistositoarxitektonikasi normada.



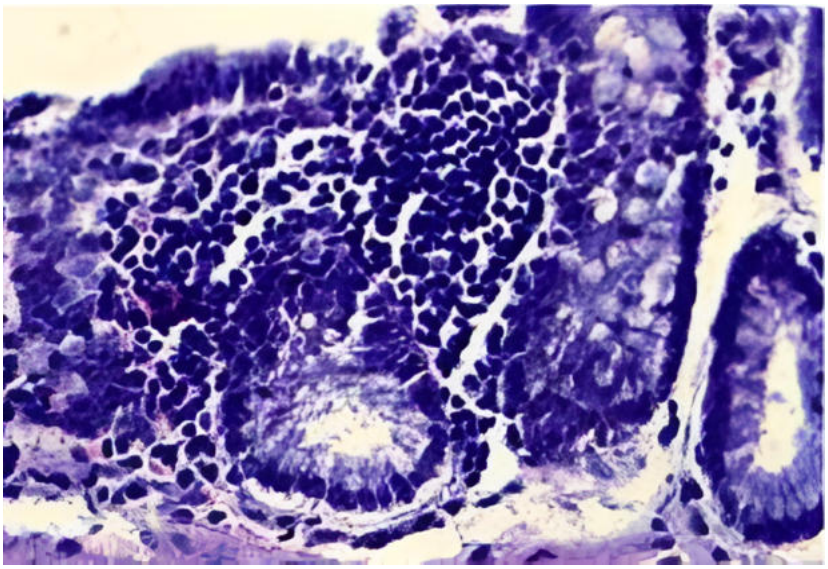
4-rasm. **70%li etil spirti ta'sir ettirilgan o'pka to'qimasi. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

70%li etil spirti ta'sirida, bronxlar epiteliylarida deskvamatsiya va bronx devorlaridagi limfotsitar infiltratsiya jarayonlari kuzatilgan. Bu rasmdagi patologiya uzoq muddatli yallig'lanish, intoksikatsiya va gipoksiya ta'siri natijasida rivojlangan. Alkogolizm modelida venoz va arterial tiqilishlar, to'laqonlik va qon ketishining rivojlanishi kuzatildi. Atelektaz va distelektaza mavjudligi, shish tufayli tomirlarning qalinlashishi va amfizem paydo bo'lishi qayd etilgan. Yuqoridagi barcha belgilarning ko'rinishi statistik ahamiyatga ega deb hisoblanildi. Alveolalarda izolyatsiyalangan qon ketishining ko'rinishi kuzatildi.



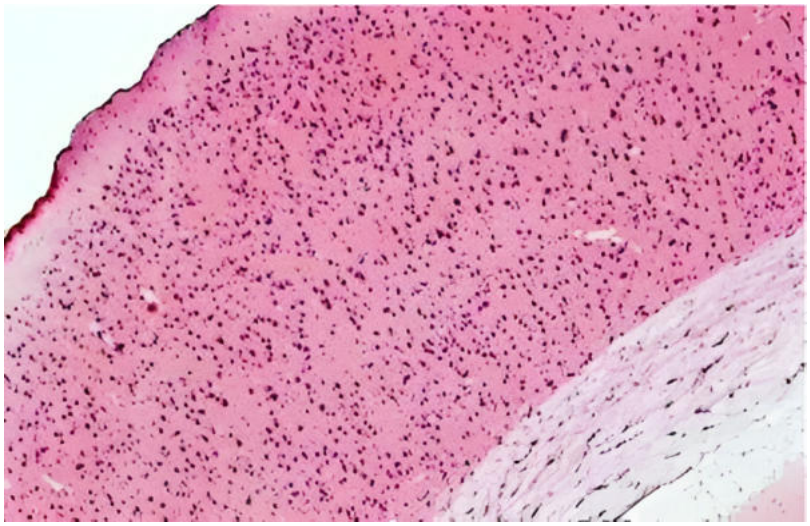
5-rasm. **Sog'lom kalamush ingichka ichak to'qimasining gistologiyasi. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

Sog'lom kalamush ingichka ichak to'qimasining gistologiyasi (nazorat guruhi). Ingichka ichakning normal gistositoarxitektonikasi kuzatilgan.



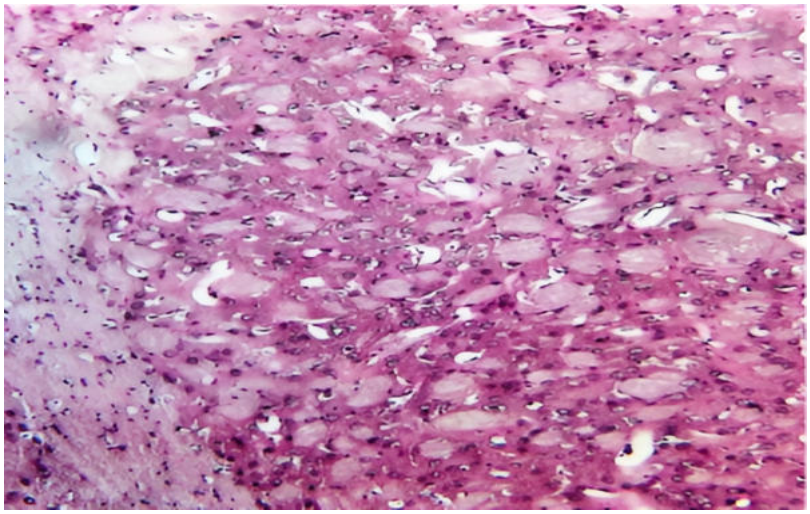
6-rasm. **70%li etil spirti ta'siridagi ingichka ichak. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

70%li etil spirti ta'sirida, ingichka ichakning shilliq qavatidagi limfoid infiltratsiya va gistotsitoarxitektonikasining keskin buzilishi kuzatilgan. Etanol bilan model chaqirish paytida ingichka ichak shilliq qavatining buzilishi morfologik namoyon bo'lishi asosan epiteliya hujayralarining kriptali(vorsinka) chegarasida joylashgan ishqoriy fosfataza faolligining o'zgarishi bilan bog'landi. Gidrolitik fermentlar fosfat kislotasini olib tashlashni ta'minlaydi va shu bilan «enterosit-kapillyar» tizimda organik moddalarning transmembran o'tkazilishida ishtirok etishi ma'lum [6]. Shunday qilib, bizning kuzatishlarimizga ko'ra, kalamushlarni alkogolizatsiya qilishning dastlabki davrida, ishqoriy fosfataza faolligini ingibirlanishi enterotsitlarda sodir bo'ladi. Fermentativ faollikning pasayishi regenerativ qobiliyatlarning oshishi bilan qoplanadi [7].



7-rasm. **Sog'lom kalamush bosh miyasining gistologiyasi. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

Sog'lom kalamushlarda bosh miya gistologik kuzatilganda nazorat guruhi kalamushlarida bosh miyaning normal gistositoarxitektonikasi aniqlandi.



8-rasm. **70%li etil spirti ta'siridagi bosh miya. Bo'yoq gematoksilin va eozin. Okulyar ×10, obyektiv ×40**

70%li etil spirti ta'sirida, bosh miya perivaskulyar va perisellulyar o'rtacha va yirik kattalikdagi shishlar, shuningdek distrofik va infiltrativ o'zgarishlar aniqlandi.

Xulosa: Tajribamizda sog'lom holatdagi va alkogolizm modeli hosil qilingan kalamushlarda ichki organlar: ichak, miya, o'pka va jigarning gistologik holati o'rganilganda 70%li etil spirti ta'sirida sinusoid kapilyarlarning to'laqonligi va gepatotsitlarning nekrobiozi kuzatildi. Kalamushlarda eksperimental alkogolizm modeli sog'lom kalamushlar bilan solishtirlganda barcha gistologik belgilarni aniqlanganligi tufayli model kelib chiqqan deb hisoblandi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Bellono N. W. et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways // Cell. – 2017. – T. 170. – №. 1. – C. 185-198.
2. Donaldson G. P., Lee S. M., Mazmanian S. K. Gut biogeography of the bacterial microbiota //Nature Reviews Microbiology. – 2016. – T. 14. – №. 1. – C. 20-32.
3. Corrêa-Oliveira R. et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids //Clinical & translational immunology. – 2016. – T. 5. – №. 4. – C. e73.
4. Feuerstein J. D., Cheifetz A. S. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2017. – T. 92. – №. 7. – C. 1088-1103..
5. Furness J. B. Integrated neural and endocrine control of gastrointestinal function //The Enteric Nervous System: 30 Years Later. – 2016. – C. 159-173.
6. Yilmaz B. et al. Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease //Nature medicine. – 2019. – T. 25. – №. 2. – C. 323-336.
7. Feuerstein J. D., Cheifetz A. S. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 2017. – T. 92. – №. 7. – C. 1088-1103.
8. Gomollón F. et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management //Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – T. 11. – №. 1. – C. 3-25.

РЕЗЮМЕ
АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ЭТАНОЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Зарипов Бакридин Зарипович, Сабирова Динора Маркс кизи, Бахронов Сохибжон Сапо угли, Ахмедова Гулсара Баходир кизи, Раджабова Наргиза Рашид кизи

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
sobirovadinora2922@gmail.com

Ключевые слова: *алкоголизм, экспериментальная модель, гистологическое исследование, гематоксилин, эозин.*

В данной статье изучено и сравнительно проанализировано гистологическое строение внутренних органов — кишечника, мозга, лёгких и печени крыс в нормальном состоянии и при формировании хронического экспериментального алкоголизма под воздействием 70% этилового спирта. В результате исследования установлено, что под воздействием 70% этанола в паренхиме печени наблюдается полнокровие синусоидных капилляров и некробиоз гепатоцитов. При физиологическом наблюдении у крыс сохранялся инстинкт образования групп, однако отмечено снижение массы тела и двигательной активности. Кроме того, выявлено выпадение шерсти на отдельных участках тела, истончение кожных покровов, усиление агрессивных реакций и повышение сопротивляемости.

SUMMARY
ANALYSIS OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF INTERNAL ORGANS IN AN ETHANOL EXPERIMENTAL MODEL

Zaripov Bakridin Zaripovich, Sabirova Dinora Marks qizi, Bahronov Sohibjon Sapo o'g'li, Akhmedova Gulsara Bahodir qizi, Rajabova Nargiza Rashid qizi

Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan
sobirovadinora2922@gmail.com

Keywords: *alcoholism, experimental model, histological examination, hematoxylin, eosin.*

This article presents a comparative study of the histological structure of the internal organs: intestine, brain, lungs, and liver in healthy rats and in rats with chronic experimental alcoholism induced under laboratory conditions by exposure to 70% ethanol. The results showed that under the influence of 70% ethanol, congestion of sinusoidal capillaries and hepatocyte necrobiosis were observed in the liver parenchyma. In physiological observations, the formation of group behavior was noted, although body weight and locomotor activity decreased. In some parts of the body, hair loss and skin thinning occurred. Increased resistance and heightened aggressive reactions were also recorded.

УДК:631.6:631.4. 504.06

ГЛОБАЛЬНЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ПРИАРАЛЬЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Рамазонов Бахтиёр Рамазонович,
Куччиев Охунжон Раззакович

Ташкентский филиал Самаркандского государственного университета ветеринарной медицины, животноводства и биотехнологии
baxtiyorr254@gmail.com

Ключевые слова: *Приаральский регион, общенациональный проект «Зеленые пространства», изменение климата, биоразнообразие, загрязнение окружающей среды, ухудшение здоровья, загрязнение воздуха, деградации почв, процессы засоления.*

В статье рассматриваются глобальные экологические проблемы, существующие в настоящее время в Приаралье, сложный образ жизни местного населения, проживающего в Приаралье, распространенные в этих регионах заболевания, доклад главы нашего государства с трибуны ООН о негативных последствиях крайне катастрофических процессов, происходящих в Приаралье, а также проводимая в рамках национального проекта «Зеленое пространство» работа по улучшению экологической обстановки в этих регионах, в том числе создание лесов и т.д.

Актуальность. В своем выступлении на 78-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН Шавкат Мирзиёев уделил особое внимание состоянию Аральской трагедии и борьбе с последствиями изменения климата, а также мерам, которые необходимо принять в ближайшем будущем. В настоящее время экологическая ситуация в крупных регионах мира ухудшилась. Основной причиной этого является обострение трех взаимосвязанных кризисов: изменение климата, потеря биоразнообразия и загрязнение окружающей среды.

Пыль поднимающаяся в атмосферу под воздействием сильных ветров с высохшего дна Аральского моря принесёт огромный ущерб населению данного региона. Соляная смесь, переносимая и оседающая на населённых пунктах, может вызывать заболевания глаз, накопление солей в органах человека, инфекционные заболевания, туберкулёз, анемию у женщин и другие заболевания в этих районах. В результате местное население терпит большой ущерб, а для ликвидации его негативных последствий требуется огромный экономические и социальные меры.

Обширные территории, населенные миллионами людей, включая Центральную Азию, несут значительные социально-экономические потери из-за последствий изменения климата, ухудшается экологическая ситуация, серьезно страдает здоровье населения. Узбекистан принимает масштабные меры по решению про-

блем, связанных с резким падением уровня Аральского моря, которое уже стало глобальной проблемой. Меры по смягчению последствий Аральской катастрофы и улучшению экологической ситуации реализуются в соответствии с Целями устойчивого развития ООН.

Глобальные экологические проблемы сильно влияет на продовольственную безопасность страны. Продовольственная безопасность - это состояние, при котором все люди имеют постоянный физический и экономический доступ к достаточным, безопасным и полноценным продуктам питания для активной и здоровой жизни. Это комплексное понятие, охватывающее четыре основные составляющие: наличие - достаточное количество продовольствия, доступность - возможность приобрести пищу, использование - потребление пищи в соответствии с потребностями организма) и стабильность - гарантия доступа к пище даже в кризисных ситуациях.

За этот период на государственном уровне был принят ряд комплексных программ и стратегий, направленных на сокращение выбросов парниковых газов и повышение устойчивости к изменению климата. В частности, 30 октября 2019 года были приняты Указ Президента Республики Узбекистан № 5863 «Об утверждении Стратегии Республики Узбекистан в области охраны окружающей среды на период до 2030 года» и Постановление Президента Республики Узбекистан № 436 «О мерах по повышению эффективности реформ, направленных на переход Республики Узбекистан к «зеленой» экономике к 2030 году». В этих документах были утверждены такие важнейшие меры, как Концепция и Программа перехода к «зеленой» экономике на период до 2030 года, Программа повышения энергоэффективности в промышленности и План по переходу к «зеленой» экономике. Также были разработаны меры по сокращению выбросов парниковых газов на единицу ВВП в Узбекистане на 40% по сравнению с 2010 годом к 2030 году.

Цель исследования – определение трансформации почвенного покрова островного региона и изменений характеристик распространенных здесь почв в условиях изменения климата, а также разработка комплекса мероприятий, направленных на предотвращение происходящих негативных процессов.

Опустынивание, засуха - принято решение о создании лесных «зелёных барьеров» на площади 600 тысяч гектаров для защиты от пыльных бурь и повышения температуры. Разработаны меры по повышению уровня точности заблаговременного оповещения об опасных гидрометеорологических ситуациях и состоянии стока горных рек до 100% и 98% соответственно.

Также были приняты масштабные меры по охране и восстановлению наземных экосистем, их рациональному использованию, остановке и обращению вспять процессов опустынивания, деградации земель и ликвидации сокращения биологического разнообразия, в связи с чем принят ряд указов и постановлений. По их словам, в последние годы в нашей стране ускорился процесс лесообразования, а его доля в общей площади земель увеличилась с 8,5 до 8,7%. В 2018–2022 годах на высохшем дне Аральского моря будет высажено 1,7 млн га засухоустойчивых растений, созданы зелёные зоны. В этих документах постав-

лена цель увеличить площадь лесов в Приаралье до 2,3 млн га к 2030 году. Кроме того, утверждены масштабные мероприятия по созданию дополнительных 800 тыс. га зелёных зон на высохшем дне Аральского моря и увеличению их общей площади до 3,5 млн га, или 85%.

Одной из наиболее серьезных экологических проблем является изменение климата. Глобальное потепление, вызванное выбросами парниковых газов, таких как углекислый газ и метан, приводит к изменению климатических условий, повышению уровня морей и океанов, а также к изменению экосистем и биоразнообразия. Это может привести к снижению урожайности, увеличению количества стихийных бедствий и угрозе вымирания многих видов животных и растений.

Для решения этой проблемы необходимо уменьшить выбросы парниковых газов путем перехода на более экологически чистые источники энергии, такие как солнечная и ветровая энергия, а также увеличить эффективность использования ресурсов.

Уничтожение лесов является серьезной экологической проблемой, которая приводит к потере биоразнообразия, изменению климата и ухудшению качества почвы. Леса являются важным источником кислорода и углерода, а также местом обитания многих видов животных и растений.

Для решения этой проблемы необходимо остановить вырубку лесов и проводить мероприятия по восстановлению лесных массивов. Также необходимо поддерживать экологически чистые территории и ограничивать использование опасных веществ.

Загрязнение воды является серьезной экологической проблемой, которая приводит к ухудшению качества питьевой воды и угрозе здоровью человека. Вода может содержать различные опасные вещества, такие как свинец, ртуть, арсен и другие токсичные вещества. Эти вещества могут нанести вред здоровью, вызвать серьезные заболевания и даже привести к смерти.

Для решения этой проблемы необходимо проводить мероприятия по очистке воды, использовать фильтры для очистки воды и избегать использования пестицидов и других токсичных веществ, которые могут попадать в грунтовые воды.

Загрязнение воздуха является одной из наиболее серьезных экологических проблем, которая приводит к различным заболеваниям дыхательных путей, таким как бронхит, астма и рак легких. Опасные вещества, такие как оксиды азота, серы и углерода, содержатся в выбросах промышленных предприятий, автомобильных выхлопах и других источниках.

Для решения этой проблемы необходимо ограничивать выбросы опасных веществ, использовать экологически чистые технологии и транспортные средства, а также следить за качеством воздуха в своем районе и использовать фильтры воздуха в помещении.

Избыточное потребление ресурсов является серьезной экологической проблемой, которая приводит к истощению природных ресурсов и ухудшению качества окружающей среды. Избыточное потребление энергии, воды, пищи и других ресурсов приводит к увеличению выбросов парниковых газов, загрязнению воды и воздуха, а также к разрушению экосистем.

Для решения этой проблемы необходимо использовать ресурсы бо-

лее эффективно, переходить на более экологически чистые источники энергии, уменьшать потребление мяса и других продуктов животного происхождения, а также проводить мероприятия по переработке отходов.

В заключение можно сказать, что глобальные экологические проблемы современности требуют серьезного внимания и мер по их решению. Для обеспечения здорового будущего для всех людей необходимо остановить вырубку лесов, ограничить выбросы парниковых газов, очистить воду и воздух, использовать ресурсы более эффективно и переходить на более экологически чистые источники энергии. Только так можно сохранить нашу планету для будущих поколений.

Результаты исследований. Увеличить площадь лесов в республике до 6,1 млн га и уровень лесистости до 30%, установить и модернизировать высокоэффективное пылегазоочистное оборудование и локальные очистные сооружения, ввести режим экологически чистой зоны в 14 регионах, высадить 200 млн деревьев в год и повысить уровень озеленения на 30%, создать в течение 3 лет 1984 зеленых парка, в том числе «зеленые пояса» из 30 млн деревьев на территориях 112 крупных промышленных предприятий. В соответствии с инициативами национального проекта «Зеленое пространство» предусмотрено создание систем аэробиологического мониторинга в 10 регионах.

Это масштабные меры, реализация которых внесет значительный вклад в смягчение последствий трагедии Аральского моря и сложной экологической ситуации. Однако масштабы проблемы уже вышли за рамки Центральноазиатского региона и стали глобальными, а ее решение требует масштабных организационных мер и выделения финансовых ресурсов на международном уровне. Решить эту задачу только на уровне Узбекистана или стран Центральной Азии невозможно. Поддержка международного сообщества имеет большое значение для продолжения этих усилий.

Поэтому для борьбы с трагедией Аральского моря и последствиями изменения климата необходимо учредить пост Специального представителя Генерального секретаря ООН по водным ресурсам, создать платформу для водосберегающих технологий в Центральной Азии, внедрить механизм «ООН – Вода» и использовать самые передовые технологии. Внедрение и внедрение технологий внесет значительный вклад в решение этой проблемы.

В результате высыхания Аральского моря возник ряд негативных ситуаций. Частицы ядовитых соляных отложений, образовавшихся на территории острова, попадают в горы Памира, на побережье Антарктиды, ледники Гренландии и в леса Норвегии. Гибнут дикие растения и животные. Резко изменился местный климат в районе Аральского моря. В результате нехватка водных ресурсов и неправильное распределение водных ресурсов, нехватки питьевой воды, распространения опасных заболеваний и ухудшения условий жизни миграция населения из районов архипелага с каждым днём растёт. Согласно концепции «Экологические инновации и технологии Приаралья», планируется создать нормативно-правовую базу для «Зоны экологических инноваций и технологий», организо-

вать систему финансирования из различных источников, подготовить квалифицированные кадры и запустить веб-сайт, содержащий всю информацию об Аральском море. В частности, концепция включает следующие конкретные задачи:

– Постоянный мониторинг осушенного дна Аральского моря с использованием наземных экспедиций и космических наблюдений;

– Масштабное лесоразведение с посадкой засухоустойчивых пород деревьев в целях освоения Аральского моря и осушенного дна;

– Создание пастбищной зоны для развития оленеводства и каракулеводства;

– Лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата грязями с использованием имеющихся ресурсов, организация бальнеотерапевтических процедур с использованием минеральных вод Западного моря;

– Ввод в эксплуатацию теплиц, работающих на солнечном тепле;

– подготовка высококвалифицированных геоботаников, почвоведов, зоологов, географов, экологов, геологов;

– обогащение фауны и флоры.

Глобальные экологические проблемы Приаралья включают высыхание Аральского моря из-за интенсивного орошения и загрязнение окружающей среды солями и химикатами. Это приводит к серьёзным последствиям для здоровья населения: учащаются респираторные, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также повышается уровень детской смертности и распространение инфекций, в том числе из-за пылевых бурь, поднимающих опасную пыль.

Выводы. Естественно загрязняющие вещества раздражают дыхательные пути, вызывая воспаление и затрудняя дыхание. Сердечно - сосудистые заболевания. Вдыхаемые токсичные вещества могут проникать в кровь через лёгкие, повышая риск развития атеросклероза, гипертонии и других заболеваний сердца и сосудов. Начиная с 1980 года Большой Арал полностью потерял свое рыбохозяйственное значение. В результате утраты транспортного значения моря, упадка рыболовства, животноводства и других видов хозяйствования, сокращения пастбищ и снижения продуктивности земель, десятки тысяч людей потеряли традиционные источники средств существования. Основные последствия включают - ухудшение здоровья, загрязнение воздуха, воды и почвы напрямую сказывается на здоровье человека. Например, загрязнение воздуха может вызывать астму, хронические заболевания легких и другие серьезные проблемы со здоровьем. Инициативы, выдвинутые Главой государства в его выступлении на 78-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН, имеют большое значение. Они отражают тот факт, что на этом историческом поворотном этапе нам всем необходимо задуматься о том, в каком состоянии мы оставим нашу планету будущим поколениям, что прочный мир и процветание могут быть достигнуты только общими устремлениями и совместными усилиями, что нам как никогда необходим дух взаимного доверия, солидарности и сотрудничества, и что Узбекистан готов к углублению широкого и долгосрочного партнёрства с институтами Организации Объединённых Наций и всеми государствами в этом направлении. Стоит отметить, что процессы

изменения климата, засоления, эрозии и деградации негативно влияют на сельское хозяйство и приводят к дефициту продовольствия. В результате прогнозируется, что в течение следующих 25 лет продовольственный потенциал сократится на 12%, а цены на продукты питания вырастут на 30%. Это, в свою очередь, может привести к широкому спектру социальных, экономических и негативных последствий.

В современных условиях глобального развития и изменения климата экология и охрана природы, рациональное использование природных ресурсов, расширение зеленых насаждений и повышение экологической культуры населения стали одним из приоритетных направлений государственной политики нашей страны. В последние годы в нашей стране совершенствуется законодательная база, регулирующая и регламентирующая эту сферу. Приняты и реализуются многочисленные законы и подзаконные акты, касающиеся данной сферы. В результате кардинально изменилось отношение к экологии и охране окружающей среды. Ряд указов, постановлений и инициатив Главы государства, направленных на достижение той же цели, имеют большое значение для повышения эффективности работы в этой сфере. Также следует отметить, что новая Конституция Республики Узбекистан гарантирует экологические права каждого человека.

Концепция охраны окружающей среды Республики Узбекистан на период до 2030 года, Концепция развития водного хозяйства Республики Узбекистан на 2020–2030 годы и Концепция развития лесного хозяйства Республики Узбекистан на 2030 год также будут служить основными программными ориентирами развития отрасли. Очевидно, что общенациональный проект «Зелёная зона», который становится ценностью и традицией в нашей стране, служит не только национальным интересам в обеспечении устойчивости охраны окружающей среды, но и интересам региона. Учитывая важность этого проекта, в Ташкенте разрабатывается программа мер по улучшению качества атмосферного воздуха. Согласно ей, в ближайшие 5 лет в нашей столице и прилегающих районах Ташкентской области будет создано 441 гектар «зелёных поясов» и парков. Это служит охране окружающей среды, созданию достойных условий для людей и сохранению здоровья наших граждан.

Сегодня жилищное строительство в нашей стране выводится на уровень промышленности. Это требует внедрения к ним новых экологических требований. Исходя из этих требований, при проектировании новых зданий высотой более 12 метров или общей площадью более 500 квадратных метров устанавливается требование озеленения не менее 25 процентов прилегающих территорий. Также промышленные предприятия, наносящие значительный вред окружающей среде, обязаны создавать «зеленые пояса».

Еще один важный вопрос. В нашей стране, где все большее развитие получают демократические ценности, большое внимание уделяется профилактике экологических правонарушений и усилению общественного контроля в этой сфере. В целях поощрения активных и инициативных людей в этом вопросе, считаю, что

учреждение почетного звания «Заслуженный эколог Республики Узбекистан» является ярким проявлением высокого внимания и заботы о представителях отрасли.

Стоит отметить, что наша страна, как равноправный член мирового сообщества, приняла более 10 международных документов в области охраны окружающей среды, целесообразно включить в Кодекс об административной ответственности статью о несоблюдении требований по охране атмосферного воздуха на строительных площадках. Правительство нашей республики должны принят меры по увеличению и ужесточению штрафов за вырубку и преднамеренную сушку деревьев, незаконную добычу песка и гравия из русел рек и сброс отходов в неустановленных местах.

Сегодня в нашей стране насчитывается 4,2 млн га орошаемых земель, и процессы опустынивания, деградации почв и засоления усиливаются. В частности, почти 2 млн га земель подвержены засолению. Исходя из этого, по инициативе главы нашего государства большое внимание уделяется борьбе с засолением, эрозией и деградацией, повышению продуктивности земель, их сохранению и защите, обеспечению продовольственной безопасности. Эти процессы напрямую влияют на здоровье и благополучие человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ***Олимжонов*** **О.** Международное сотрудничество для смягчения трагедии острова и улучшения экологической ситуациию. Центр экономических исследований и реформ. главный научный сотрудник. стр. 3.

2. Рамазонов Б.Р. Почвенный покров территорий Приаралья и изменение почвенных свойств под влиянием опустынивания (На примере почв Республики Каракалпакстан). Автореферат диссертации доктора философии биологических наук (PhD) Типография: «Ташкентский химико-технологический институт» Ташкент. 2019. Стр. 45.

3. Ramazonov, B.R., & Kuziev, R.K. (2020). Soils of the dried part of the aral sea and problems of desertification. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, *24*(6), 565-577.

4. Ramazonovich, R.B., & Ramazon, K. (2018). Evolution of soils of the Aral Sea area under the influence of anthropogenic desertification. *European science review*, (1-2), 24-28.

5. Рамазонов, Б.Р. (2021). Сельскохозяйственные культуры и их продуктивность в нижне Амударьинском регионе. *Academic research in educational sciences*, *2*(1), 1001-1006.

6. Ramazonov, B.R. (2018). Plant world of the drained bottom of the Aral Sea. Current ecological state of the environment and scientific and practical aspects of rational nature management. In*I II International Scientific and Practical Internet Conference/Compilation NA Shcherbakova/FSBSI" Caspian Research Institute of Arid Agriculture", p. Salty Loan.-2018. S* (pp. 716-718).

7. Ramazonov, B. R., & Kuziev, R. K. Soils of the dried part of the aral sea and problems of desertification International Journal of Psychosocial Rehabilitation, Vol. 24, Issue 04 2020 ISSN: 1475-7192. A web based peer reviewed publication for mental health practitioners, consumers & applied researchers. A web based peer reviewed publication for mental health practitioners, consumers & applied researchers.

РЕЗЮМЕ
ГЛОБАЛЬНЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ПРИАРАЛЬЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Рамазонов Бахтиёр Рамазонович,
Куччиев Охунжон Раззакович

Ташкентский филиал Самаркандского государственного университета ветеринарной медицины, животноводства и биотехнологии
baxtiyorr254@gmail.com

Kalit so'zlar: *Orolbo'yi mintaqasi, "Yashil makon» umummilliy loyihasi, iqlim o'zgarishi, bioxilma-xillik, atrof-muhitning ifloslanishi, salomatlikning yomonlashishi, havoning ifloslanishi, tuproqning degradatsiyasi, sho'rlanish jarayonlari.*

Maqolada bugungi kunda Orolbo'yida mavjud global ekologik muammolar, Orolbo'yida yashovchi mahalliy aholining og'ir turmush tarzi, bu hududlarda keng tarqalgan kasalliklar, davlatimiz rahbarining Orolbo'yida ro'y berayotgan o'ta halokatli jarayonlarning salbiy oqibatlari to'g'risidagi BMT minbaridan qilgan ma'ruzasi, shuningdek, "Kosmonavtika mintaqasidagi ekologik vaziyatni yaxshilash" milliy loyihasi doirasida amalga oshirilayotgan ishlar ko'rib chiqiladi.

SUMMARY
GLOBAL ENVIRONMENTAL PROBLEMS IN THE ARAL SEA AND THEIR IMPACT ON HUMAN HEALTH

Ramazonov Bakhtiyor Ramazonovich,
Kuchchiev Okhunjon Razzakovich

Tashkent Branch of the Samarkand State University of Veterinary Medicine, Animal Husbandry and Biotechnology
bahtiyorr254@gmail.com

Keywords: *Aral Sea region, «Green place» national project, climate change, biodiversity, environmental pollution, health deterioration, air pollution, soil degradation, salinization processes.*

The article considers the global environmental problems that exist in the Aral Sea today, the difficult lifestyle of the local population living in the Aral Sea, widespread diseases in these regions, the report of the head of our state from the UN rostrum on the negative consequences of the extremely destructive processes taking place in the Aral Sea, as well as the work being carried out within the framework of the national project "Improving the Environmental Situation in the Cosmonautics Region".

УДК 579.61. 615.32

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ СУБСТАНЦИЙ И БАКТЕРИОФАГА

Тимошкова Е.В., Фурсик С.А., Иконникова Н.В., Музыченко Б.А., Яхъяева М.Х.

[1]Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск., Национальный университет Узбекистана имени М.Улугбека.
sergeyfursik@gmail.com

Ключевые слова: *Антимикробная активность, лекарсвенные растения, бактериофаги, бактерии, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Ledi palustris, Tanacetum vulgare, Méntha piperíta, антимикробная устойчивость.*

Рост антимикробной резистентности (AMR) представляет собой серьезную глобальную угрозу, что обуславливает необходимость поиска альтернативных терапевтических стратегий. В данном исследовании проведен сравнительный анализ антимикробной активности экстрактов лекарственных растений – *Ledi palustris* (Багульник болотный), *Tanacetum vulgare* (Пижма обыкновенная), *Méntha piperíta* (Мята перечная) – и поливалентного препарата бактериофага «Интести-бактериофаг» в отношении референсных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. Экстракты были получены методом ультразвуковой экстракции с последующей лиофилизацией. Оценка активности проводилась методом диффузии в агар. Установлено, что экстракт *Ledi palustris* проявил высокую эффективность, сопоставимую с действием бактериофага, против *S. aureus* (зона ингибирования 14,8 ± 1 мм и 14,9 ± 2,5 мм соответственно) и *E. coli* (17,0 ± 0,8 мм и 17,3 ± 1,3 мм соответственно). Экстракты *T. vulgare* и *M. piperíta* показали умеренную активность. Ни один из тестируемых агентов не показал эффективности против *E. faecalis*, что связано с природной устойчивостью энтерококков. Результаты подтверждают перспективность использования экстрактов природного происхождения, в частности *Ledi palustris*, в качестве альтернативы или дополнения к традиционной антимикробной терапии.

Актуальность. На протяжении почти столетия антибиотики играли ключевую роль в победе человечества над различными инфекционными заболеваниями. Однако необоснованное и неправильное использование антибиотиков стимулировало быстрое распространение бактериальной резистентности. Штаммы с бактериальной резистентностью представляют собой существенную проблему для клинического лечения инфекций [9]. Недавнее исследование показало, что

в 2019 году в мире было около 1,27 миллиона случаев смерти, связанных с антибактериальной резистентностью (далее AMR) к противомикробным препаратам [2]. Стоит отметить, что смертность, связанная с устойчивостью к антибиотикам, в настоящее время возросла и стала третьей по значимости причиной смерти в мировом масштабе [2]. Кроме того, заболеваемость AMR заметно усугубилась во время пандемии COVID-19 [4]. К сожалению, разработка новых противомикробных препаратов значительно отстает от появления бактерий, устойчивых к лекарственным препаратам [2, 4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предупредила, что с продолжающейся эволюцией устойчивости к антибиотикам число человеческих смертей, связанных с бактериальными инфекциями с множественной лекарственной устойчивостью, по прогнозам, к 2050 году превысит 10 миллионов. Это превысит смертность, приписываемую раку.

Растения служат ценным источником новых антимикробных препаратов. Их соединения, проявляют мощные антимикробные свойства даже при низких концентрациях [6].

Растения всегда предоставляли ценные биоактивные вещества, которые используются во всем мире для лечения различных заболеваний. Выявление и анализ соединений, обнаруженных в травах, сыграли роль в открытии новых фармацевтических ресурсов [10]. Примерно 11% основных лекарственных средств, доступных в мире, получены исключительно из растений. В отличие от своих синтетических аналогов, натуральные препараты проявляют противовоспалительные, антиоксидантные и противораковые свойства различными способами, что делает их более безопасными для пациентов, поскольку они не имеют побочных эффектов [5]. Использование в качестве противомикробных средств соединений, содержащихся в лекарственных растениях, широко обсуждается, и интерес к этой теме значительно возрос за последнее время.

Также в последние годы бактериофаги привлекли значительное внимание как не антибиотические агенты с бактерицидными свойствами в контроле инфекций [3, 7, 11]. Фаги – это вирусы, способные инфицировать и лизировать бактерии [8].

Еще в 1919 году, за десятилетие до открытия антибиотиков, французский ученый Феликс Д'Эрелль впервые применил фаги для лечения дизентерии и других инфекционных заболеваний, что дало положительные результаты. Однако из-за ограниченного понимания биологии бактериофагов в ту эпоху и неэффективных процессов подготовки, фаговая терапия постепенно была вытеснена антибиотиками, которые демонстрировали широкий спектр антимикробной активности и надежную эффективность. Следовательно, энтузиазм по поводу исследований фагов и их применения в противоинфекционной терапии в последующие десятилетия пошел на убыль. С широким распространением, а порой и неправильным использованием антибиотиков, устойчивость бактерий к лекарственным препаратам стала все более серьезной проблемой, что привело к почти полному прекращению новых исследований и разработок антибиотиков в XXI веке. Столкнувшись с критической проблемой устойчивости бактерий к лекарственным препаратам, человечество может столкнуться с

периодом, характеризующимся отсутствием эффективных антибиотиков.

Таким образом, существует острая необходимость в поиске новых альтернатив антибиотикам для борьбы с инфекциями, таких как растительные экстракты, бактериофаги.

Цель: выполнить сравнительный анализ антимикробной активности экстрактов лекарственных растений (*Ledi palustris, Tanacetum vulgare, Méntha piperíta*) и поливалентного препарата на основе бактериофага «Интести-бактериофаг» в отношении бактериальных культур *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовалось растительное сырьё: высушенные побеги *Ledi palustris* (Багульник болотный), соцветия Tanacetum vulgare (Пижма обыкновенная) и *Méntha piperíta* (Мята перечная), приобретённые у производителей ООО «НПК Биотест» (Беларусь), ООО «Компания ХОРСТ» (Россия) и Производственная компания «Фармгрупп» (Россия) соответственно.

Использовали поливалентный «Интести-бактериофаг» (НПО «Микроген», Россия), проявляющий активность в отношении *Shigella spp., Salmonella spp., Escherichia coli, Proteus spp., Enterococcus spp., Staphylococcus spp., Pseudomonas aeruginosa*. Бактериальные штаммы: референсные культуры *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli,* предоставленные микробной коллекцией института.

При получении экстрактов из растений использовали метод ультразвуковой экстракциии. В основе процесса ультразвуковой экстракции лежит кавитация. Кавитация – нарушение непрерывности жидкости (образование внутри жидкости пузырьков) в результате местного понижения давления [1]. Измельчённое сырьё (2 г для *Ledi palustris*, 1 г для Tanacetum vulgare и 1 г для *Méntha piperíta*) заливали этанолом различной концентрации (20 мл 96%, 50 мл 65%, 24 мл 60% соответственно).

Экстракцию проводили в ультразвуковой ванне (STEGLER 3DT, Китай) при частоте 40 кГц в течение 30–60 минут. По завершении экстракции суспензии подвергли фильтрации через стерильные шприцевые мембранные фильтры с диаметром пор 0,2 мкм, обеспечивающие удаление микробиологических контаминантов (рисунок 1).

Рисунок 1. **Этанольные экстракты, полученные с помощью ультразвуковой ванны**

Спиртовые экстракты подвергали дегидратации с использованием лиофилизатора (FAITHFUL FSF-10N-60D, Китай) в два этапа. На первом этапе растительные экстракты поместили в криокамеру лиофилизатора и инкубировали при температуре -40°C в течение 4 часов. На втором этапе замороженные образцы перенесли в вакуумный модуль лиофилизатора, где создали глубокий вакуум, снижая давление до уровня ≤9 Па, и поддерживали данные условия на протяжении 24

часов. В этих условиях происходила сублимация кристаллов льда (фазовый переход из твёрдого состояния в газообразное, минуя жидкую фазу), что обеспечило удаление растворителя без термического повреждения термочувствительных компонентов экстрактов. По завершении процесса был получен лиофилизированный порошок экстрактов, сохранивший исходный биохимический профиль растительного материала.

Полученные лиофилизированные порошки разводили в стерильной воде для инъекций до достижения конечных концентраций:

Ledi palustris – 0,191 г/мл,

Tanacetum vulgare – 0,028 г/мл,

Méntha piperíta – 0,098 г/мл.

Культивирование микроорганизмов

Бактериальные суспензии готовили в стерильном физиологическом растворе (0,9% NaCl), доводя оптическую плотность до стандарта по McFarland 0,5.

Антимикробную активность провели методом диффузии в агар с использованием лунок. Бактериальный посев осуществили путем нанесения на поверхность агара 70 мкл стандартизированной суспензии тест-штаммов с последующим равномерным распределением стерильным шпателем Дригальского. После в агаре формировали лунки с помощью стерильных дозаторных наконечников (1 мл). В каждую лунку внесли по 50 мкл тестируемых агентов: бактериофагного препарата, исследуемого экстракта и стерильной инъекционной воды (негативный контроль).

Чашки Петри запечатали парафилмом и инкубировали в термостате при 36°C в течение 36 часов. После инкубации антимикробную активность оценивали путём измерения диаметра зон ингибирования (с включением диаметра лунки) с использованием линейки. Для каждого образца было выполнено десять независимых повторностей эксперимента для обеспечения статистической достоверности получаемых результатов.

Результаты и их обсуждение. В рамках исследования была проведена оценка антимикробной активности экстрактов *Ledi palustris* (Багульник болотный), *Tanacetum vulgare* (Пижма обыкновенная), *Méntha piperíta* (Мята перечная) и поливалентного бактериофага «Интести-бактериофаг» в отношении референсных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*.

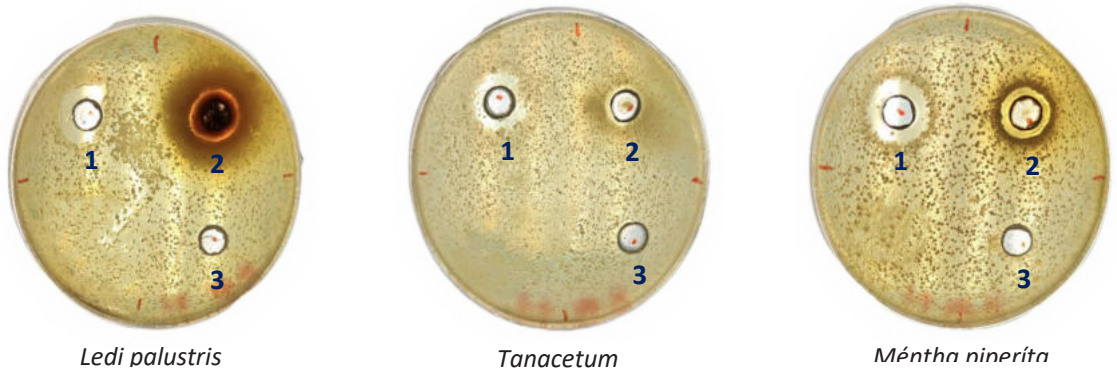


Рисунок 2. **Антимикробное действие против *Staphylococcus aureus* 1 – «Интести-бактериофаг»; 2 – Экстракт; 3 – Инъекционная вода (негативный контроль)**

Эффективность в отношении Staphylococcus aureus

Наибольшую активность продемонстрировал экстракт *Ledi palustris*: диаметр зоны ингибирования (ЗИ) составил 14,8 ± 1 мм. Экстракт *Tanacetum vulgare* показал ЗИ 11,5 ± 1,3 мм, а *Méntha piperíta* – 12,3 ± 1,7 мм. Зона ингибирования препарата бактериофага составила 14,9 ± 2,5 мм (рисунок 2).

Экстракт *Ledi palustris* проявил активность с ЗИ 17,0 ± 0,8 мм, что оказалось сопоставимо с результатами действия бактериофага (17,3 ± 1,3 мм). Экстракты *Tanacetum vulgare* и *Méntha piperíta* показали меньшую эффективность: ЗИ составили 12,0 ± 0,8 мм и 14,0 ± 0,8 мм соответственно (рисунок 3).

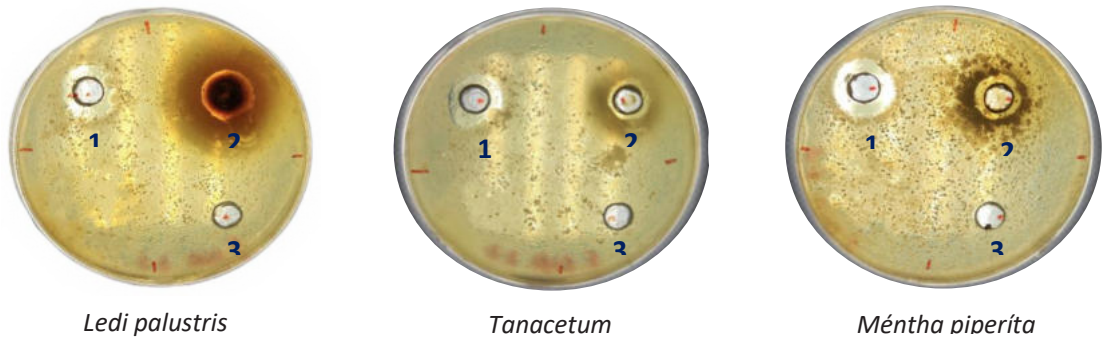


Рисунок 3. **Антимикробное действие против *Escherichia coli***
1 – «Интести-бактериофаг»; 2 – Экстракт;
3 – Инъекционная вода (негативный контроль)

Ни один из тестируемых агентов не проявил антимикробной активности в отношении данных бактерий *Enterococcus faecalis*. Отсутствие эффекта может быть связано с природной устойчивостью энтерококков к действию исследуемых агентов, а также наличием у них толстой клеточной стенки и способности к образованию биоплёнок (рисунок 4).

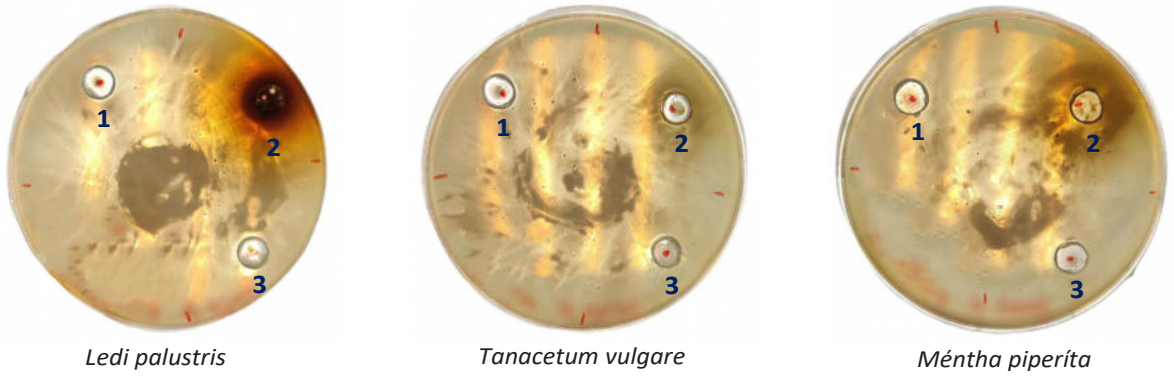


Рисунок 4. **Антимикробное действие против *Enterococcus faecalis***
1 – «Интести-бактериофаг»; 2 – Экстракт;
3 – Инъекционная вода (негативный контроль)

Заключение. Исследование позволило выявить существенные различия в антимикробной активности изученных растительных экстрактов и поливалентного бактериофага в отношении референсных штаммов. Экстракт *Ledi palustris* показал высокую эффективность против *Staphylococcus aureus* (ЗИ 14,8 ± 1 мм) и *Escherichia coli* (ЗИ 17,0 ± 0,8 мм), сопоставимую с дей-

ствием препарата «Интести-бактериофаг» (ЗИ 14,9 ± 2,5 мм и 17,3 ± 1,3 мм соответственно). Экстракты *Tanacetum vulgare* и *Méntha piperíta* проявили умеренную антимикробную активность против указанных патогенов, что, вероятно, обусловлено различиями в биохимическом составе исследуемых растений.

В отношении *Enterococcus faecalis* антимикробный эффект отсутствовал у всех тестируемых агентов, что согласуется с известной устойчивостью энтерококков, обусловленной их способностью к формированию биоплёнок, наличием толстой клеточной стенки и резистентностью к широкому спектру антимикробных веществ.

Полученные результаты подтверждают перспективность применения субстанций природного происхождения в качестве альтернативных или дополнительных терапевтических средств в условиях растущей антимикробной резистентности.

СПИСОК ЛТИЕРАТУРЫ

1. Елапов, А. А. Применение ультразвука в экстракции биологически активных соединений из растительного сырья, применяемого или перспективного для применения в медицине (обзор) / А. А. Елапов, Н. Н. Кузнецов, А. И. Марахова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 96–116. – DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-96-116.

2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis / Antimicrobial Resistance Collaborators et al. // Lancet. – 2022. – №10325. –P. 629655.

3. Balcão V. M. Isolation and Molecular Characterization of Two Novel Lytic Bacteriophages for the Biocontrol of Escherichia coli in Uterine Infections: In Vitro and Ex Vivo Preliminary Studies in Veterinary Medicine / V. M. Balcão, B. G. Belline, E. C. Silva et al. // Pharmaceutics. – 2022. – №11. – P. 2344.

4. Centers for Disease Control and Prevention. COVID19: US impact on antimicrobial resistance, special report / Centers for Disease Control and Prevention et al. // US Department of Health and Human Services, CDC. – 2022.

5. Chojnacka K. Antiviral Properties of Polyphenols from Plants / K. Chojnacka, D. Skrzypczak, G. Izydorczyk et al. // Foods. – 2021. – №10. – P. 2277.

6. Coppo E. Antibacterial activity of polyphenols / E. Coppo, A. Marchese // Curr Pharm Biotechnol. – 2014. – №4. – P. 380390.

7. Jamal M. Bacteriophages: an overview of the control strategies against multiple bacterial infections in different fields / M. Jamal, Bukhari SMAUS, S. Andleeb et al. // J Basic Microbiol. – 2019. – №2. – P. 123133.

8. Li L. Firstinhuman application of doublestranded RNA bacteriophage in the treatment of pulmonary Pseudomonas aeruginosa infection / L. Li, Q. Zhong, Y. Zhao et al. // Microb Biotechnol. – 2023. – №4. – P. 862867.

9. Liu K. Bacteriophage therapy for drugresistant Staphylococcus aureus infections / K. Liu, C. Wang, X. Zhou et al. // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – №14. – P. 1331.

10. Stromsnes K. Pharmacological Properties of Polyphenols: Bioavailability, Mechanisms of Action, and Biological Effects in In Vitro Studies, Animal Models, and Humans / K. Stromsnes, R. Lagzdina, G. OlasoGonzalez et al. // Biomedicines. – 2021. – №8. – P. 1074.

11. WeberDąbrowska B. Characteristics of Environmental Klebsiella pneumoniae and Klebsiella oxytoca Bacteriophages and Their Therapeutic Applications / B. WeberDąbrowska, M. Żaczek, M. Łobocka et al. // Pharmaceutics. – 2023. – №2. – P. 434.

РЕЗЮМЕ
ТАБИИЙ СУБСТАНЦИЯЛАР ВА БАКТЕРИОФАГНИНГ АНТИМИКРОБИАЛ ФАОЛЛИГИНИ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

Тимошкова Е.В., Фурсик С.А., Иконникова Н.В., Музыченко Б.А., Яхъяева М.Х.

А.Д. Сахаров номидаги Беларусия Давлат Университети
Халқаро Давлат Экология Институти Минск, Беларусь., М.Улугбек номли Ўзбекистон Миллий университети.
sergeyfursik@gmail.com

Калит сўзлар: *Mikroblarga qarshi faollik, dorivor o'simliklar, bakteriofaglar, bakteriyalar, oltin stafilokokk, ichak tayoqchasi, Ledi palustris, Tanacetum vulgare, Méntha piperita, mikroblarga chidamlilik.*

Antimikrobiyal qarshilik (AMR) ortib borayotgani jiddiy global xavf tug'diradi, bu muqobil terapevtik strategiyalarni izlashni talab qiladi. Ushbu tadqiqot dorivor o'simliklar ekstrakti - Ledi palustris (botqoq choyi), Tanacetum vulgare (odatiy tansy) va Mentha piperíta (yalpiz) va ko'p valentli bakteriofag preparati «Ichak-bakteriofag» ning mikroblarga qarshi faolligini Staphylococcus aureoccus aureocs va E. Ekstraktlar ultratovushli ekstraktsiya, so'ngra liyofilizatsiya orqali olingan. Faoliyat agar diffuziya usuli yordamida baholandi. Ledi palustris ekstrakti S. aureus (mos ravishda 14,8 ± 1 mm va 14,9 ± 2,5 mm inhibisyon zonalari) va E. coli (mos ravishda 17,0 ± 0,8 mm va 17,3 ± 1,3 mm) ga qarshi bakteriofag faolligi bilan taqqoslanadigan yuqori samarali ekanligi aniqlandi. T. vulgare va M. piperita ekstrakti o'rtacha faollikni ko'rsatdi. Sinovdan o'tgan agentlarning hech biri E. faecalisga qarshi samaradorlikni ko'rsatmadi, bu enterokokklarning tabiiy qarshiligi bilan bog'liq. Natijalar an'anaviy mikroblarga qarshi terapiyaga muqobil yoki to'ldiruvchi sifatida tabiiy kelib chiqishi, xususan, Ledi palustris ekstraktidan foydalanish imkoniyatlarini tasdiqlaydi.

SUMMARY
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NATURAL SUBSTANCES AND BACTERIOPHAGE

Timoshkova E., Fursik S., Ikonnikova N., Muzychenko B., Yakhyaeva M.H.

International State Ecological Institute named after A.D. Sakharov,
Belarusian State University,
Minsk., National University of Uzbekistan named after M.Ulugbek.
sergeyfursik@gmail.com

Keywords: *Antimicrobial activity, medicinal plants, bacteriophages, bacteria, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Ledi palustris, Tanacetum vulgare, Mentha piperita, antimicrobial resistance.*

The increasing prevalence of antimicrobial resistance (AMR) represents a serious global threat, underscoring the critical need for alternative therapeutic strategies. This study conducted a comparative analysis of the antimicrobial activity of extracts from medicinal plants – *Ledi palustris* (marsh Labrador tea), *Tanacetum vulgare* (common tansy), *Mentha piperita* (peppermint) – and a polyvalent bacteriophage preparation ("Intesti-bacteriophage") against reference strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus faecalis*. The extracts were obtained using ultrasonic-assisted extraction followed by lyophilization. The antimicrobial activity was evaluated using the agar diffusion method. The *Ledi palustris* extract demonstrated high efficacy, comparable to that of the bacteriophage, against *S. aureus* (inhibition zones of 14.8 ± 1 mm and 14.9 ± 2.5 mm, respectively) and *E. coli* (17.0 ± 0.8 mm and 17.3 ± 1.3 mm, respectively). Extracts of *T. vulgare* and *M. piperita* exhibited moderate activity. None of the tested agents were effective against *E. faecalis*, which is attributable to the intrinsic resistance of enterococci. These results support the potential of natural extracts, particularly from *Ledi palustris*, for use as an alternative or adjunct to conventional antimicrobial therapy.

УДК 579.61.615.28

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АНТИБИОТИКОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ПАТОГЕННУЮ И СИМБИОТНУЮ МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА

Тимошкова Е.В., Фурсик С.А., Музыченко Б.А., Иконникова Н.В.

Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета, Минск

meow.meow0030@gmail.com

Ключевые слова: *антимикробная резистентность, микробиота кишечника, дисбиоз, растительные экстракты, антибиотики, селективность, Salvia officinalis.*

В работе проведен сравнительный анализ антимикробной активности и селективности семи антибиотиков различных групп (левомицетин, левофлоксацин, гентамицин, цефтриаксон, ампициллин, тетрациклин, доксициклин) и четырех спиртовых экстрактов лекарственных растений (шалфей лекарственный (*Salvia officinalis*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), шиповник собачий (*Rosa canina*), кора дуба черешчатого (*Quercus robur*)) в отношении патогена (*Escherichia coli* B-238) и представителей нормобиоты кишечника (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*).

Экстракты получали методом ультразвуковой экстракции с последующей лиофилизацией. Оценку активности проводили стандартными методами диффузии в агар и луночным методом.

Установлено, что антибиотики левофлоксацин и гентамицин, демонстрируя высокую эффективность против *E. coli* (зона ингибирования 41±0,1 мм и 38±0,2 мм соответственно), оказывают выраженное ингибирующее действие на рост лакто- и бифидобактерий (зоны ингибирования 40-45 мм). Среди растительных экстрактов наибольшей антибактериальной активностью в отношении *E. coli* и наилучшим профилем селективности характеризовался экстракт шалфея лекарственного (зона ингибирования 20±0,1 мм против *E. coli*).

Показано, что экстракт шалфея обладает значительно менее выраженным повреждающим действием на симбиотную микробиоту по сравнению с антибиотиками широкого спектра действия. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности применения экстрактов ряда лекарственных растений в качестве альтернативы или дополнения к антибиотикотерапии для снижения экологического ущерба микробиоте кишечника.

Актуальность. Глобальная проблема антимикробной резистентности (AMR) остается актуальной, ставя под угрозу эффективность современной терапии инфекционных заболеваний [1, 2]. По данным исследова-

ний, с AMR непосредственно связано более 1.2 миллиона смертей в год, что выводит эту проблему в число ведущих причин смертности worldwide [3]. Парадоксальным образом, сами антибиотики, являясь основным инструментом борьбы с инфекциями, вносят значительный вклад в нарушение экологического баланса макроорганизма, вызывая антибиотик-ассоциированный дисбиоз кишечника [4, 5]. Широкий спектр действия большинства антибактериальных препаратов приводит не только к эрадикации патогенов, но и к масштабному подавлению облигатной симбиотной микробиоты, выполняющей ключевые функции в поддержании гомеостаза, иммунитета и метаболизма хозяина [6]. Восстановление нарушенной микробиоты после курса антибиотикотерапии может занимать продолжительное время, а в ряде случаев оказывается неполным, что ассоциировано с повышенными рисками развития постинфекционных осложнений, хронических воспалительных и метаболических заболеваний [7].

В этой связи, в рамках концепции экологической медицины, особую актуальность приобретает поиск и разработка новых противомикробных стратегий, направленных на минимизацию ущерба для комменсальных сообществ. Одним из таких перспективных направлений является использование комплексов биологически активных веществ лекарственных растений, которые за счет многоцелевого механизма действия и потенциально более высокой избирательности могут обладать преимуществом перед классическими монокомпонентными антибиотиками [8, 9]. Проведение сравнительных исследований по оценке воздействия традиционных антибиотиков и перспективных растительных субстанций на различные компоненты микробно-ассоциированной экосистемы кишечника является необходимым этапом для обоснования новых, более безопасных терапевтических подходов.

Цель – провести сравнительную оценку антимикробной эффективности ряда антибиотиков и нативных экстрактов лекарственных растений в отношении референсного штамма кишечной палочки (*Escherichia coli* B-238) и их избирательного воздействия на ключевые представители защитной микробиоты кишечника – лактобактерии (*Lactobacillus spp.*) и бифидобактерии (*Bifidobacterium spp.*).

Материалы и методы исследования. В исследовании использовалось стандартное лекарственное растительное сырье (ЛРС): трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), листья шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.), плоды шиповника собачьего (*Rosa canina* L.), кора дуба черешчатого (*Quercus robur* L.), приобретенное у сертифицированных производителей (ООО «Биотест НПК», Беларусь; ООО «Компания Хорст», Россия; ООО «Фармгрупп», Россия). ЛРС было измельчено в ступке до размера частиц не более 1 мм перед экстракцией. Для сравнительного анализа использовали стандартные диски с антибиотиками (производства ООО «Стандарт», Россия) с указанной концентрацией: левомицетин (30 мкг), левофлоксацин (5 мкг), гентамицин (120 мкг), цефтриаксон (30 мкг), ампициллин (10 мкг), тетрациклин (30 мкг), доксициклин (30 мкг).

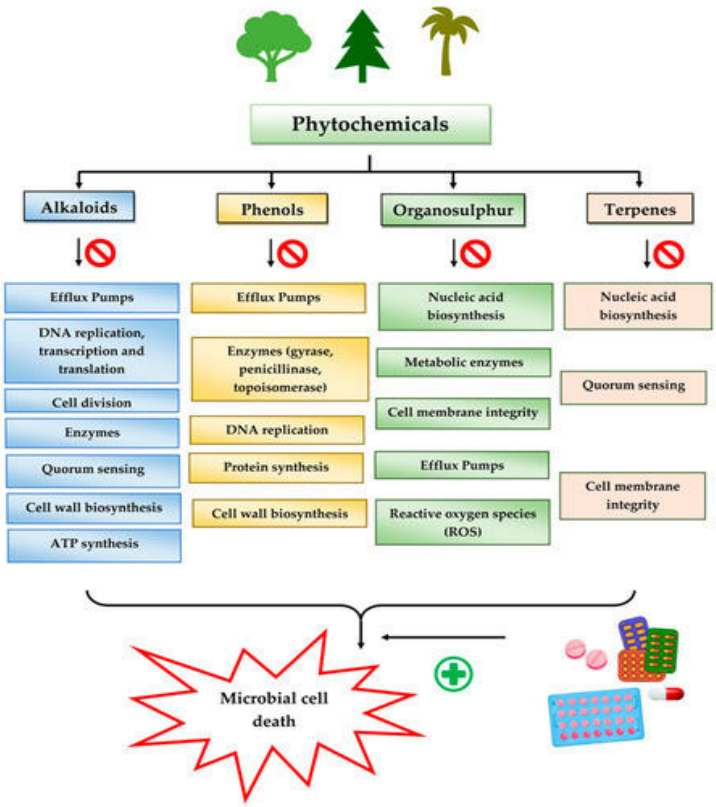


Рисунок 1. **Антимикробная активность и механизмы действия, используемые фитохимическими веществами, такими как алкалоиды, флавоноиды, сероорганические соединения и терпены**

В работе использованы референсные штаммы: условно-патогенный микроорганизм – кишечная палочка *Escherichia coli* B-238; представители нормобиоты кишечника – лактобактерии (*Lactobacillus spp.*), выделенные из препарата «Лактобактерин», и бифидобактерии (*Bifidobacterium spp.*), выделенные из препарата «Бифидумбактерин».

Экстракцию биологически активных веществ проводили методом ультразвуковой экстракции (UAE) с использованием 70% этилового спирта в качестве экстрагента. Соотношение «сырье : экстрагент» составляло: для зверобоя – 1:50 (0,5 г/25 мл), для шалфея – 1:5 (2 г/10 мл), для коры дуба – 1:2 (1 г/2 мл), для шиповника – 1:24 (0,5 г/12 мл). Измельченное сырье помещали в стерильные пробирки, заливали экстрагентом и обрабатывали в ультразвуковой ванне (STEGLER 3DT, Китай) при частоте 40 кГц и комнатной температуре в течение 60 минут. Полученные экстраты фильтровали через стерильные мембранные фильтры (0,22 мкм) для удаления взвешенных частиц.

Для удаления спирта и концентрирования экстракты подвергали лиофильной сушке на лиофилизаторе (FAITHFUL FSF-10N-60D, Китай) по двухэтапному протоколу: замораживание при -40°C в течение 4 часов с последующей сублимацией в вакууме (≤9 Па) в течение 24 часов. Сухие лиофилизаты ресуспендировали в стерильном физиологическом растворе до получения нативных экстрактов с концентрацией: шалфей – 12,9%, зверобой – 5,2%, шиповник – 6,7%, кора дуба – 1,8%.

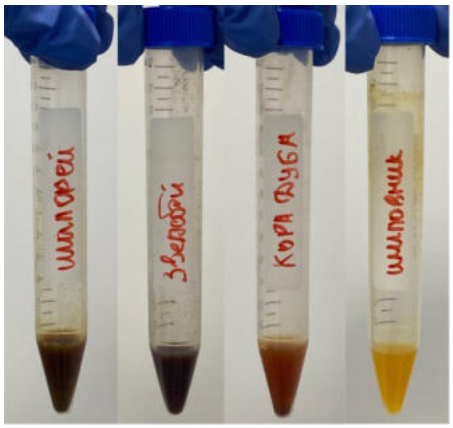


Рисунок 2. **Нативные растительные экстракты**

Оценка антимикробной активности. Чувствительность тест-микроорганизмов к антибиотикам оценивали стандартным диско-диффузионным методом по EUCAST. Бактериальные суспензии стандартизировали по стандарту мутности 0,5 McFarland (1,5·10^8 КОЕ/мл) и засевали на поверхность плотных питательных сред: для *E. coli* и *Lactobacillus spp.* – агар ГРМ, для *Bifidobacterium spp.* – бифидум-агар. Диски с антибиотиками апплицировали на поверхность посева, инкубировали при 37°С в течение 24 часов и измеряли диаметр зоны задержки роста (ЗЗР) с точностью до 1 мм. Антимикробную активность растительных экстрактов оценивали методом диффузии в лунки агара. В чашках с посеянным газоном тест-культуры стерильным пробойником делали лунки диаметром 6 мм, в которые вносили по 50 мкл соответствующего нативного экстракта. Чашки инкубировали в анаэростате (для *Bifidobacterium spp.*) или в термостате (для *E. coli* и *Lactobacillus spp.*) при 37°С в течение 24-48 часов. Антимикробную активность учитывали путем измерения диаметра ЗЗР (включая диаметр лунки).

Все эксперименты были выполнены в трех независимых повторностях (n=3). Результаты представлены как среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение (M ± σ). Обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2019. Для количественной оценки избирательности антимикробного действия тестируемых агентов был рассчитан коэффициент селективности (Кс). Данный коэффициент представляет собой отношение диаметра зоны задержки роста (ЗЗР) тест-агента в отношении патогенного микроорганизма (*Escherichia coli* B-238) к диаметру ЗЗР в отношении представителя симбиотной микробиоты (*Bifidobacterium spp.*) [15].

Формула: Кс = ЗЗР против E. coli / ЗЗР против нормобиоты.

Кс > 1 — агент более эффективен против патогена, чем против нормобиоты (избирательное действие)

Кс = 1 — одинаковое действие на патоген и нормобиоту (неселективное действие)

Кс < 1 — агент более активен против нормобиоты, чем против патогена (нежелательный эффект)

Коэффициент, значение которого >1, указывает на бо́льшую эффективность агента против патогена по сравнению с его воздействием на нормобиоту. Чем выше значение Кс, тем выше избирательность (селективность) действия исследуемого агента против целевого патогена.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования была дана сравнительная оценка антимикробной активности семи антибиотиков различных групп и четырех спиртовых экстрактов лекарственных растений в отношении

референсного штамма *Escherichia coli B-238*, а также проанализировано их воздействие на представителей симбиотной микробиоты кишечника - *Lactobacillus spp.* и Bi*fidobacterium spp.* Результаты оценки антибактериальной эффективности антибиотиков представлены в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1

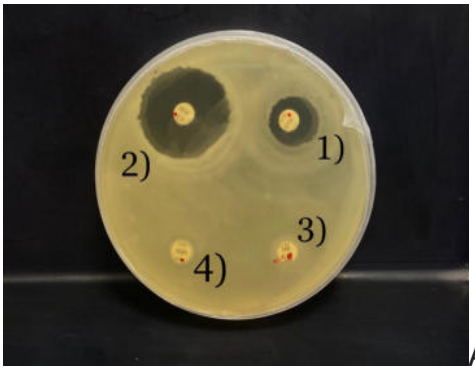
Антимикробная активность антибиотиков в отношении тест-культур (диаметр зоны задержки роста, мм, M ± σ)

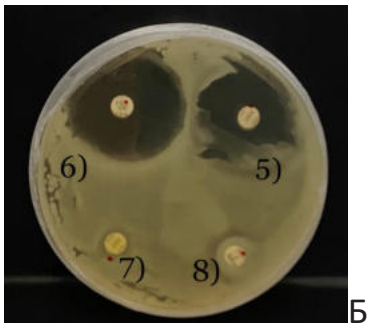
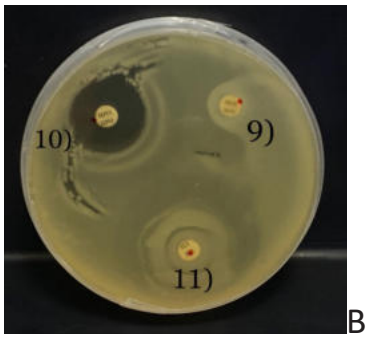
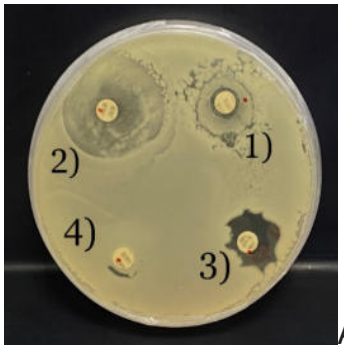
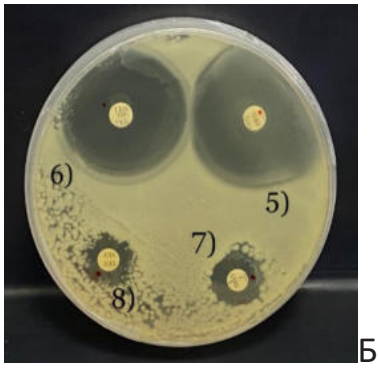
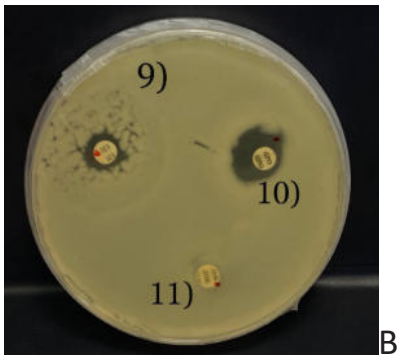
Антибиотик (сокр.)	Концентрация, мкг	*Escherichia coli*	*Lactobacillus spp.*	*Bifidobacterium spp.*
Левофлоксацин (ЛФЦ)	5	41,0 ± 0,1	40,0 ± 0,1	40,0 ± 0,1
Гентамицин (ГЕН)	120	38,0 ± 0,2	45,0 ± 0,2	36,0 ± 0,2
Левомицетин (ЛЕВ)	30	30,0 ± 0,2	40,0 ± 0,2	33,0 ± 0,2
Цефтриаксон (ЦТР)	30	24,0 ± 0,3	40,0 ± 0,3	40,0 ± 0,3
Доксициклин (ДОК)	30	0	25,0 ± 0,3	25,0 ± 0,3
Тетрациклин (ТЕТ)	30	0	20,0 ± 0,4	15,0 ± 0,4
Ампициллин (АМП)	10	0	20,0 ± 0,1	16,0 ± 0,1

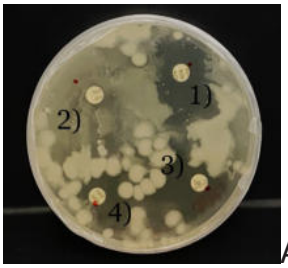
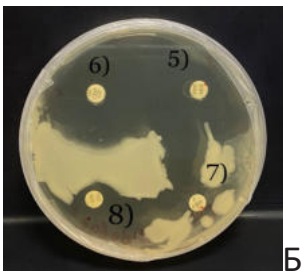
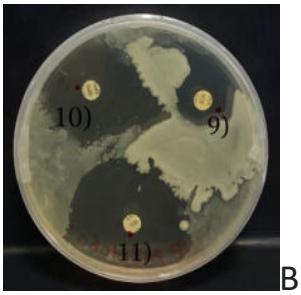
Наибольшую эффективность в отношении *E. coli* продемонстрировали левофлоксацин (41,0 ± 0,1 мм) и гентамицин (38,0 ± 0,2 мм). При этом данные антибиотики оказывали выраженное ингибирующее действие на рост представителей нормобиоты, особенно на *Lactobacillus spp*. (ЗЗР 40,0 ± 0,1 мм и 45,0 ± 0,2 мм соответственно). Цефтриаксон показал умеренную активность против E. coli (24,0 ± 0,3 мм) и высокую токсичность для обеих пробиотических культур (ЗЗР 40,0 ± 0,3 мм). Тетрациклин, доксициклин и ампициллин не проявили активности против E. coli, но подавляли рост лакто- и бифидобактерий.

Таблица 2

Зоны ингибирования для антибиотиков

Влияние антибиотиков на *Escherichia coli.*	
 A	Зоны задержки роста для рисунка А: 1) ЦТК, 2) ЛЕВ, 3) КАР, 4) АКЦ;

 Б	Зоны задержки роста для рисунка Б: 5) ЛФЦ, 6) ГЕН, 7) АМП, 8) ТЕТ
 В	Зоны задержки роста для рисунка В: 9) ДОК, 10) ЦТР, 11) ЦЗ Продолжение таблицы 2
Влияние антибиотиков на *Lactobacillus spp.*	
 А	Зоны задержки роста для рисунка А: 1) ЦТК, 2) ЛЕВ, 3) КАР, 4) АКЦ
 Б	Зоны задержки роста для рисунка Б: 5) ЛФЦ, 6) ГЕН, 7) АМП, 8) ТЕТ
 В	Зоны задержки роста для рисунка В: 9) ДОК, 10) ЦТР, 11) ЦЗ

Влияние антибиотиков на *Bifidobacterium spp.*	
 А	Зоны задержки роста для рисунка А: 1) ЦТК, 2) ЛЕВ, 3) КАР, 4) АКЦ
 Б	Зоны задержки роста для рисунка Б: 5) ЛФЦ, 6) ГЕН, 7) АМП, 8) ТЕТ
 В	Зоны задержки роста для рисунка В: 9) ДОК, 10) ЦТР, 11) ЦЗ

Результаты оценки антимикробной активности растительных экстрактов представлены в Таблице 3 и 4.

Таблица 3

Антимикробная активность растительных экстрактов (диаметр зоны задержки роста, мм, M ± σ)

Экстракт	Концентрация, %	*Escherichia coli*	*Lactobacillus spp.*	*Bifidobacterium spp.*
Шалфей лекарственный	12,9	20,0 ± 0,1	24,0 ± 0,1	14,0 ± 0,1
Зверобой продырявленный	5,2	0	0	17,0 ± 0,1
Шиповник собачий	6,7	1± 9,0 0,2	15,0 ± 0,2	16,0 ± 0,2
Кора дуба черешчатого	1,8	10,0 ± 0,2	9,0 ± 0,2	8,0 ± 0,2

Наибольшую антибактериальную активность в отношении *E. coli* проявил экстракт шалфея лекарственного (20,0 ± 0,1 мм), затем экстракт шиповника (19,0 ± 0,2 мм). Экстракт коры дуба показал умеренную активность (10,0 ± 0,2

мм), а зверобой не показал эффективности против данного патогена. При этом экстракт шалфея показал наилучший профиль селективности: при выраженном действии на *E. coli* его воздействие на *Bifidobacterium spp*. было минимальным (14,0 ± 0,1 мм) по сравнению с антибиотиками. Экстракт зверобоя показал избирательную активность только против *Bifidobacterium spp.* (17,0 ± 0,1 мм).

Таблица 4

Зоны ингибирования для растительных экстрактов

А	Рисунок А – влияние растительных экстрактов на колонии *Escherichia coli* 1 – Нативный экстракт шалфея, 2 – Нативный экстракт зверобоя, 3 – Нативный экстракт шиповника, 4 – Нативный экстракт коры дуба
Б	Рисунок Б – влияние растительных экстрактов на колонии *Bifidobacterium spp.* 1 – Нативный экстракт шалфея, 2 – Нативный экстракт зверобоя, 3 – Нативный экстракт шиповника, 4 – Нативный экстракт коры дуба
В	Рисунок В – влияние растительных экстрактов на колонии *Lactobacillus spp.* 1 – Нативный экстракт шалфея, 2 – Нативный экстракт зверобоя, 3 – Нативный экстракт шиповника, 4 – Нативный экстракт коры дуба

Селективность антимикробного действия. Для количественной оценки избирательности действия был применен коэффициент селективности (Кс). Расчет данного коэффициента выявил принципиальные различия между изучаемыми агентами. Низкие значения Кс для антибиотиков (левофлоксацин – 1,03; гентамицин – 1,06) подтверждают их неселективное действие на микробные сообщества, при котором воздействие на патоген и симбионта практически одинаково.

Ключевым результатом является то, что экстракт шалфея лекарственного продемонстрировал наибольшее значение коэффициента селективности (Кс = 1,43) среди всех

изученных агентов. Это количественно подтверждает его потенциальное преимущество – выраженную избирательность действия против патогена при сравнительно меньшем воздействии на нормобиоту. Высокий Кс экстрактов шиповника (1,19) и коры дуба (1,25) также указывает на их более селективный характер действия по сравнению с антибиотиками.

Заключение. Проведенный сравнительный анализ выявил существенные различия в профиле антимикробной активности семи антибиотиков различных групп и четырех нативных экстрактов лекарственных растений. Установлено, что наиболее выраженной активностью в отношении Escherichia coli B-238 обладают антибиотики левофлоксацин (41,0 ± 0,1 мм) и гентамицин (38,0 ± 0,2 мм), однако они оказывают сопоставимо сильное подавляющее действие на представителей симбиотной микробиоты (Lactobacillus spp. и Bifidobacterium spp.).

Среди изученных нативных экстрактов наибольшей антимикробной активностью в отношении E. coli характеризовался экстракт шалфея лекарственного (20,0 ± 0,1 мм), затем экстракт шиповника собачьего (19,0 ± 0,2 мм). Экстракт коры дуба черешчатого показал умеренную активность (10,0 ± 0,2 мм), а экстракт зверобоя продырявленного не проявил эффективности против данного патогена.

Впервые примененный для оценки избирательности антимикробного действия коэффициент селективности (Кс) позволил количественно подтвердить, что нативный экстракт шалфея лекарственного обладает наиболее выраженной селективностью в отношении патогена (Кс = 1,43) по сравнению с изученными антибиотиками (Кс ≤ 1,06). Экстракты шиповника (Кс = 1,19) и коры дуба (Кс = 1,25) также продемонстрировали более избирательное действие, чем антибиотики широкого спектра.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования нативного экстракта шалфея лекарственного в качестве основы для разработки селективных антимикробных средств направленного действия, обладающих меньшим повреждающим воздействием на нормобиоту кишечника по сравнению с классическими антибиотиками.

Предлагаемый подход к оценке селективности антимикробных агентов с использованием коэффициента Кс может найти применение при скрининге новых перспективных соединений с целью минимизации экологического ущерба микробиоте кишечника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // Lancet. - 2022. - Vol. 399, № 10325. - P. 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0

2. Peterson C.T., Sharma V., Elmen L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota // Clinical & Experimental Immunology. - 2015. - Vol. 179, № 3. - P. 363-377. DOI: 10.1111/cei.12474

3. Циммерман Я.С. Дисбиоз кишечника: современное состояние проблемы // Клиническая медицина. - 2021. - Т. 99, № 4. - С. 293-299. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-293-299

4. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota // Digestive Diseases. - 2016. - Vol. 34, № 3. - P. 260-268. DOI: 10.1159/000443360

5. Smith J., Brown A. Development of a selectivity index for evaluating antimicrobial agents // Journal of Ecological Medicine. - 2020. - Vol. 15, № 2. - P. 45-52. DOI: 10.1016/j.jecolmed.2020.02.003

6. Cowan M.M. Plant products as antimicrobial agents // Clinical Microbiology Reviews. - 1999. - Vol. 12, № 4. - P. 564-582. DOI: 10.1128/CMR.12.4.564

7. Nostro A., Germano M.P., D'Angelo V., Marino A., Cannatelli M.A. Extraction methods and bioautography for evaluation of medicinal plant antimicrobial activity // Letters in Applied Microbiology. - 2000. - Vol. 30, № 5. - P. 379-384. DOI: 10.1046/j.1472-765x.2000.00731.x

8. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review // International Journal of Food Microbiology. - 2004. - Vol. 94, № 3. - P. 223-253. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.03.022

9. Thomford N.E., Senthebane D.A., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery // International Journal of Molecular Sciences. - 2018. - Vol. 19, № 6. - P. 1578. DOI: 10.3390/ijms19061578

10. Brown E.M., Clardy J., Xavier R.J. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology // Cell Host & Microbe. - 2023. - Vol. 31, № 2. - P. 173-186. DOI: 10.1016/j.chom.2023.01.009

11. Khandagale P.M., Bhairav B., Saudagar R.B. Lyophilization Technique: A Review // Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. - 2016. - Vol. 6, № 4. - P. 269-276. DOI: 10.5958/2231-5659.2016.00039.1

12. Meryman H.T. Historical recollections of freeze-drying // Developments in Biological Standardization. - 1976. - Vol. 36. - P. 29-32.

13. Corver J. The Evolution of Freeze-Drying // Innovations in Pharmaceutical Technology. - 2009. - Vol. 29. - P. 66-70.

14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023.

РЕЗЮМЕ
АНТИБИОТИКЛАР ВА ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТЛАРИНИНГ ИЧАК МИКРОБИОТАСИДАГИ ПАТОГЕН ВА СИМБИОТ МИКРООРГАНИЗМЛАРГА ТАСИРИНИ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

Тимошкова Е.В., Фурсик С.А., Музыченко Б.А., Иконникова Н.В.
А.Д. Сахаров номидаги Беларусия Давлат Университети

Халқаро Давлат Экология Институти
Минск, Беларусь
meow.meow0030@gmail.com

Калит сўзлар: *антимикроб каршилиқ, ички микрофлора, дисбиоз, ўсимлик экстрактлари, антибиотиклар, селективлик, Salvia officinalis.*

Ишда турли гуруҳларга оид еттита антибиотик (левомицетин, левофлоксацин, гентамицин, цефтриаксон, ампициллин, тетрациклин, доксициклин) ва тўртта дорўвий ўсимликнинг спиртли экстрактларининг (шалфей (Salvia officinalis), зверобой (Hypericum perforatum), итбурун (Rosa canina), эмиш дарахти қобарғиси (Quercus robur)) патоген (Escherichia coli B-238) ва ичак нормобиотаси vakillari (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.) нисбатан антимикроб фаоллиги ва танловчилигининг қиёсий таҳлили бажарилди.

Экстрактлар ультозвук экстракция усули билан олинган ва лиофиллаш ишлови берилган. Фаолликни баҳолаш агарга диффузия усулида амалга оширилди. Антибиотиклардан левофлоксацин ва гентамицин E. coliга нисбатан юкори самарадорликни (ингибитор зонаси 41±0,1 мм ва 38±0,2 мм) намойиш этган бўлса-да, лакто- ва бифидобактерияларнинг ўсишига жуда кучли ингибитор таъсир кўрсатди (ингибитор зоналари 40-45 мм).

Ўсимлик экстрактларидан шалфей экстракти E. coliга нисбатан энг юкори антибактериал фаоллик (ингибитор зонаси 20±0,1 мм) ва энг яхши танловчилик профили билан фарқланди. Шалфей экстрактининг симбиот микробиотасига зарарли таъсири кенг спектрли антибиотикларга нисбатан ана сезиларли даржада паст эканлиги кўрсатилди. Тадқиқот натижалари ичак микробиотасига экологик зарарни камайтириш мақсадида дорўвий ўсимликлар экстрактларини антибиотиктерапияга альтернатива ёки қўшимча сифатида қўллашнинг истақболи борлигини кўрсатмоқда.

SUMMARY
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF ANTIBIOTICS AND PLANT EXTRACTS ON PATHOGENIC AND SYMBIOTIC GUT MICROBIOTA

Timoshkova E., Fursik S., Muzychenko B., Ikonnikova N.

International State Ecological Institute named after A.D. Sakharov,
Belarusian State University,Minsk
meow.meow0030@gmail.com

Keywords: *antimicrobial resistance, gut microbiota, dysbiosis, plant extracts, antibiotics, selectivity, Salvia officinalis, Escherichia coli, Lactobacillus, Bifidobacterium.*

The study presents a comparative analysis of the antimicrobial activity and selectivity of seven antibiotics from different groups (levomycetin, levofloxacin, gentamicin, ceftriaxone, ampicillin, tetracycline, doxycycline) and four alcoholic extracts of medicinal plants (sage (Salvia officinalis), St. John's wort (Hypericum perforatum), dog rose (Rosa canina), English oak bark (Quercus robur)) against pathogenic (Escherichia coli V-238) and representative strains of gut normobiota (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.).

The extracts were obtained by ultrasonic extraction followed by lyophilization. Activity assessment was performed using standard agar diffusion methods. It was found that while antibiotics levofloxacin and gentamicin demonstrated high efficacy against E. coli (inhibition zones of 41±0.1 mm and 38±0.2 mm respectively), they exhibited strong inhibitory effects on the growth of lacto- and bifidobacteria (inhibition zones of 40-45 mm).

Among plant extracts, sage extract showed the highest antibacterial activity against E. coli (inhibition zone 20±0.1 mm) and the best selectivity profile. Sage extract was shown to have significantly less damaging effect on symbiotic microbiota compared to broad-spectrum antibiotics. The research results indicate the promising potential of using medicinal plant extracts as an alternative or supplement to antibiotic therapy to reduce ecological damage to gut microbiota.

УДК: 515-053.31:612-01.1:616.98:578.825.11-07

НОВОРОЖДЕННЫЕ С ВРОЖДЁННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Турдиева Дилфуза Эркиновна

Ташкентский Государственный Медицинский университет, Ташкент
dturdieva0210@gmail.com

Ключевые слова: *новорождённые, врождённая пневмония, иммунитет, лимфоциты.*

В статье показано, что у новорождённых с врождённой пневмонией выявляется угнетение экспрессии маркерных рецепторов СД3+, СД4+ и СД8+, сопровождающееся относительным увеличением количества СД19+ лимфоцитов. Фаза разгара клинических проявлений при врождённой пневмонии у новорожденных характеризуется комплексом изменений клеточного и гуморального иммунитета, которые коррелируют с фазой заболевания. Наряду с этим можно отметить, что механизмы неспецифической резистентности у новорожденных в фазе разгара болезни находятся в состоянии функциональной депрессии. Об этом свидетельствует достоверное снижение уровня СД16+ лимфоцитов (P<0,05) по сравнению с таковыми у здоровых новорожденных. Фаза клинического улучшения больных характеризуется повышением уровня СД8+ клеток, в результате чего иммунорегуляторный индекс снижается, а соотношение В-лимфоцитов и ведущих классов антител повышается. Это может косвенно свидетельствовать о снижении активности плазматизации Т- лимфоцитов. Однако на этом фоне остаются низкими фагоцитарная активность.

Актуальность. Врождённая пневмония – острое полиэтиологическое инфекционное заболевание с преимущественным поражением респираторных отделов легких и накоплением воспалительного экссудата внутри альвеол, выявляемое при объективном и рентгенологическом обследовании, как правило, в первые 72 часа жизни. Причиной врождённой пневмонии является внутриутробное или интранатальное инфицирование плода микроорганизмами трансплацентарным, восходящим или контактным путем. Основными возбудителями врождённой пневмонии являются [2–7]: Бактерии: Group B Streptococcus, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Klebsiellaspp., Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Neisseria gonorrhoeae.

Атипичные возбудители: Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumonia, Listeria monocytogenes,Treponema pallidum, Mycobacterium tuberculosis. Вирусы: Herpes simplex virus, Cytomegalovirus (CMV), Rubella, энтеровирусы, вирус кори. Различные виды дрожже-

вых и плесневых грибов: Candida spp.

Большую роль в развитии врождённой пневмонии играют инфекционно воспалительные заболевания органов мочевой и половой систем матери (пиелонефрит хориоамнионит, эндометрит и т.д.); зрелость плода, пороки развития бронхиального дерева, перенесенная внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, аспирация мекония. Физиологическая недостаточность приобретенного иммунитета у новорожденных обусловлена временными изъянами репертуара антиген распознающих рецепторов В- и Т-клеток [1,2], который формируется в онтогенезе постепенно по индивидуальной программе для каждой группы антигенов и не завершается в раннем детском возрасте [2]. Т-клетки части новорожденных имеют повышенную склонность к активационному апоптозу. Повышена неспецифическая супрессорная активность CD8 и CD4 Т-клеток блокирующих синтез иммуноглобулинов G, M и A В-клетками даже в том случае, когда антитело образование данной специфичности уже возможно [1]. Изучение системы иммунного ответа при врождённой пневмонии у новорожденных является основополагающим методическим фактором в оценке различных клинико- биологических проявлений патологии. Вместе с тем расширение методических возможностей и методологических концепций клинической иммунологии на современном этапе определяет целесообразность дальнейших исследований особенностей иммунного ответа у новорожденных с врождённой пневмонией в рамках целостной функциональной системы. Цель работы – на основании исследования основных звеньев иммунитета определить особенности иммунной резистентности новорожденных детей при врождённой пневмонии.

Материалы и методы. Обследованы 40 новорожденных с клиническими проявлениями при врождённой пневмонии на этапе терапевтических мероприятий. Контрольную группу составили 20 здоровых новорожденных. Иммунологические исследования включали: определение иммунофенотипов субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+_ зрелые Т-лимфоциты, CD4+ - Тхелперы/индукторы,CD8+_ Т-супрессоры/ цитотоксические клетки), CD16+- естественных киллеров, CD19+- В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Исследование показателей клеточного звена иммунитета проводили с помощью моноклональных антител производства МедБиоСпектр (Россия); Иммунологические исследования проводились в фазе разгара клинических проявлений на 3-7-й день жизни и в фазе стабилизации на 2-3-й неделях жизни. Острый период заболевания у детей соответствовал первым 3-7 дням и 2-3 недель жизни.

Результаты и обсуждение. В настоящее время в клинической иммунологии при оценке функционального состояния иммунной системы у детей особое значение придают отдельным относительным показателям и характеру их соотношений. Это основано на понимании того, что состояние иммунитета в целом представляет единую функциональную систему, в которой отдельные звенья связаны между собой.

Таблица 1

Показатели иммунной системы у новорожденных при врождённой пневмонии (M±m)

Показатель	Здоровые (n -20)	Фаза разгара (n -40)	Фаза стабилизации (n -40)
СД3	52,4 ± 1,40	39,7 ± 0,91	42,2 ± 0,86
СД4	27,8 ± 0,80	23,3 ± 0,48	25,4 ± 0,28
СД8	21,1 ± 2,20	15,4 ± 0,64	17,8 ± 0,09
СД19	23,7 ± 1,37	24,6 ± 0,67	29,3 ± 1,82
СД16	19,7 ± 1,26	12,28 ± 0,31	16,9 ± 0,44
ИРИ	1,3 ± 0,08	1,51 ± 0,11	2,01 ± 0,10

Известно, что Т-клетки составляют основное содержание всех лимфоидных клеток и дифференцируются на ряд субпопуляций выполняющие строго специфические функции. Анализ содержания Т-лимфоцитов в крови у новорожденных при врождённой пневмонии показал достоверное снижение их относительного числа в фазе разгара и стабилизации (39,7 ±0,91 и 42,2±0,86% соответственно) по сравнению с контрольной группой (52,4±1,40%) (P<0,05).

Особый интерес представляет изучение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: Т-хелперов/индукторов (СД4+) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (СД8+). Общеизвестно, что Т-хелперы/индукторы являясь регуляторными клетками усиливают клеточные реакции: осуществляют трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки образующие антитела и праймируют СД8+ клетки, которые в свою очередь распознают антигены на клеточной поверхности в комплексе с молекулами HLA и способны тормозить изменившиеся иммунологические реакции.

При анализе содержания СД4+ клеток выявлено достоверное снижение их относительного содержания в обеих фазах при врождённой пневмонии (23,3±0,48 и 25,4±0,28% против 27,8±0,80% в контроле) (P<0,05). При изучении количества Т-цитотоксических лимфоцитов обнаружено достоверное снижение относительных значений СД8+ клеток по сравнению с группой здоровых. Кроме показателей клеточного звена и неспецифической резистентности, были изучены показатели и гуморальное звено иммунитета, в частности В-лимфоциты, которые являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа. При количественном изучении В- лимфоцитов, экспрессирующих маркерный рецептор СД19+ обнаружена тенденция к повышению в фазе разгара и достоверное повышение в фазе стабилизации.

Таким образом у новорожденных при с врождённой пневмонией со стороны клеточного звена иммунитета изменения проявились подавлением экспрессии маркерных рецепторов СД3+, СД4+ и СД8+, а со стороны гуморального звена повышением относительного числа В-лимфоцитов. У больных в фазе разгара с врождён-

ной пневмонией соотношение СД3+ и СД19+ лимфоцитов ниже (1,61 ± 0,14), чем в контрольной группе (P<0,01). Это косвенно свидетельствует о большей активности гуморального звена иммунитета. Наряду с этим, соотношение субпопуляции СД4+/СД8+ клеток – иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у больных выше превышало норму (1,51 ± 0,14). Это согласуется с патогенезом с врождённой пневмонией, обусловленной преимущественно бактериально-кокковой инфекцией у детей, защиту организма от которой обеспечивает прежде всего гуморальное звено иммунитета. По-видимому в фазе разгара инфекционно- воспалительного процесса за счет низкого уровня СД8+ клеток снижается общая популяция Т-лимфоцитов.

Таким образом проявления иммунного ответа у новорожденных при врождённой пневмонии характеризуются с одной стороны напряженностью ряда показателей, а с другой адекватными реакциями, на уровне гуморального звена. Эти показатели указывают на то, что у новорожденных при данной патологии развертывается иммунодефицитное состояние требующее превентивных иммунокорригирующих мероприятий.

Выводы. У новорожденных при врождённой пневмонии наблюдаются подавление экспрессии маркерных рецепторов СД3+, СД4+ и СД8+, повышение относительного числа СД19+-лимфоцитов. Фаза разгара клинических проявлений при врождённой пневмонии у новорожденных характеризуется комплексом изменений клеточного и гуморального иммунитета, которые коррелируют с фазой заболевания. Наряду с этим можно отметить, что механизмы неспецифической резистентности у новорожденных в фазе разгара болезни находится в состоянии функциональной депрессии. Об этом свидетельствует достоверное снижение уровня СД16+ лимфоцитов (P<0,05) по сравнению с таковыми у здоровых новорожденных. Фаза клинического улучшения больных характеризуется повышением уровня СД8+ клеток, в результате чего иммунорегуляторный индекс снижается, а соотношение В-лимфоцитов и ведущих классов антител повышается. Это может косвенно свидетельствовать о снижении активности плазматизации Т-лимфоцитов. Однако на этом фоне остаются низкими фагоцитарная активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. Пневмонии у новорожденных детей // Педиатрия. Cons. Medicum. 2021. № 3. P. 214–223.

2. Волянюк Е., Сафина А. Врожденная Пневмония У Недоношенных Новорожденных: Особенности Этиологии, Диагностики И Лечения // Практическая Медицина. 2011. Vol. 5, № 53.

3. Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю., Запевалова Е. Ю. [и др.]. Проблемы и дискуссионные вопросы диагностики пневмоний у новорожденных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Vol. 98, № 2. P. 178–185.

4. Черняховский О.Б., Абрамова И.В., Полянчикова О.Л. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. Vol. 54, № 1. P. 88.

5. Камалов, З. С., Рахманкулова, З. Ж. Особенности становления иммунной системы у новорожденных в норме и при внутриутробных инфекциях в раннем неонатальном периоде /З. С. Камалов, З. Ж. Рахманкулова //Методические рекомендации – Ташкент, 2011. – С.1-13.

6. Коваленченко О. Н. Клинико-иммунологическое значение определения показателей цитокиновой регуляции у детей с осложненным течением пневмонии // Автореф. Дисс. к. мед. наук Астрахань, 2012. С25.

7. Оказание стационарной помощи детям: Приложение №1 к приказу МЗ РУз от 10.07.2013. №225 //Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний для врачей детских стационаров. ВОЗ. –С.72–83.

8.Проявления внутриутробных инфекции у доношенных и недоношенных детей (по материалам аутопсии). // Нисевич Л.Л., Талалаев А., Каск Л.Н. / Сборник материалов XVI съезда педиатров России. «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 16-19 февраля 2009г. С. 286.

РЕЗЮМЕ
ТУҒМА ПНЕВМОНИЯ БИЛАН ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАР

Турдиева Дилфуза Эркиновна

Ташкент Давлвт тиббиёт университети, Ташкент

dturdieva0210@gmail.com

Калит сўзлар: *янги туғилган чақалоқлар, туғма пневмония, иммунитет, лимфоцитлар.*

Мақолада туғма пневмония билан оғриган янги туғилган чақалоқларда СД3+, СД4+ ва СД8+ маркер рецепторлари экспрессиясининг сусайиши, СД19 лимфоцитларининг нисбий сонининг ортиши ўрганилади. Туғма пневмониянинг клиник намоён бўлишининг авжи босқичи ҳужайравий ва гумораль иммунитетдаги бир қатор ўзгаришлар билан характерланиб, улар касаллик босқичлари билан ўзаро боғлиқдир. Шу билан бирга, янги туғилган чақалоқларда касаллик авжи босқичида ноаниқ резистентлик механизмлари функционал депрессия ҳолатида бўлади. Бу ҳолат СД16+ лимфоцитлар миқдорининг соғлом чақалоқларга нисбатан ишончли даражада камайиши (P<0,05) билан тасдиқланади. Беморларда клиник яхшиланиш босқичи СД8+ ҳужайралар сонининг кўпайиши билан тавсифланади, натижада иммунорегулятор индекс пасаяди ва В-лимфоцитлар ҳамда асосий антитело синфлари нисбати ортади. Бу эса Т-лимфоцитларнинг плазматизация фаолияти пасайишини билвосита кўрсатиши мумкин. Шу билан бирга, фагоцитар фаолият паст ҳолатда қолади.

SUMMARY
NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

Turdiyeva Dilfuza Erkinovna

Tashkent state medical university

dturdieva0210@gmail.com

Key words: newborns, congenital pneumonia, immunity, lymphocytes.

The study demonstrates that in newborns with congenital pneumonia, suppression of CD3+, CD4+, and CD8+ marker receptor expression is observed, accompanied by a relative increase in the number of CD19+ lymphocytes. The phase of the peak of clinical manifestations in congenital pneumonia in newborns is characterized by a complex of changes in cellular and humoral immunity, which correlate with the phase of the disease. Along with this, it can be noted that the mechanisms of nonspecific resistance in newborns in the phase of the peak of the disease are in a state of functional depression. This is evidenced by a reliable decrease in the level of CD16+ lymphocytes (P <0.05) compared to those in healthy newborns. The phase of clinical improvement in patients is characterized by an increase in the level of CD8+ cells, as a result of which the immunoregulatory index decreases, and the ratio of B-lymphocytes and leading classes of antibodies increases. This may indirectly indicate a decrease in the activity of plasmatization of T-lymphocytes. However, against this background, phagocytic activity remains low.

УДК 615.322: 611.6-616.6

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРИБУРЕНАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Тухтаева Муниса Фахриддиновна, Эгамова Феруза Рустамовна*, Юсупова Севар Муминовна, Нарматова Заррина Илхомовна

Институт химии растительных веществ АН РУз, ул. Мирза Улугбека, 77, Ташкент, 100170, Узбекистан
ferustamovna_14@mail.ru

Ключевые слова. *Трибуренал, Tribulus terrestris L., хроническая почечная недостаточность, функциональное состояние почек.*

Введение**.** Почечная недостаточность относится к одной из наиболее опасных и часто встречающихся патологий. Тяжелые нарушения водно-электролитного и азотистого обмена являются основными патогенетическими факторами, определяющими высокую летальность при почечной недостаточности [1-5]. Фармакологическая коррекция этих нарушений остается важнейшей задачей медицины и обусловливает необходимость поиска новых подходов к лечению. Представляет интерес возможность использования для этой цели новых высокоэффективных лекарственных препаратов растительного происхождения, предназначенных для лечения и профилактики заболевания почек. Растительные препараты способствуют снижению содержания продуктов азотистого обмена в крови (уменьшают азотемию), усиливают клубочковую фильтрацию, увеличивают выведение азотистых отходов с мочой, оказывают умеренное мочегонное действие, а также оказывают противовоспалительное действие. Препараты выпускаются в виде настойки и обладают гипоазотемическим действием [6-8].

В связи с этим В ИХРВ АН РУз разработан новый препарат гипоазотемического действия под условным названием Трибуренал [9].

Цель настоящего исследования – выяснить влияние Трибуренала на выделительную функцию почек у крыс стадии хронического токсического поражения почек.

Методы исследования. Действие Трибуренала при хронической почечной недостаточности (ХПН) исследовано в эксперименте на 40 крысах самцах массой 190-210г, которые содержались на стандартном рационе вивария при отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз, при свободном доступе к воде и пище. Содержание животных и все манипуляции с ними проводились в соответствии с общепринятыми стандартами обращения с лабораторными животными (Директива 2010/63/EU Европейского

парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях) и одобренными Комиссией по биомедицинской этике ИХРВ АН РУз (приказ №04/02-72 от 6 декабря 2023г.). Для моделирования ХПН крыс выдерживали 24 часа без еды, после чего внутримышечно вводили 50% водный раствор глицерина в дозе 10 мл/кг массы тела животного [10, 11]. В наших опытах вводимый объём глицерина делился пополам и вводился в задние конечности крыс, так как его введение в одно место в первые дватри дня приводило к гибели большей части крыс. Животные были разделены на четыре группы: 1-я-интактная; 2-я (контрольная)–животные с ХПН; 3-я (опытная) - животные которые получали Трибуренал перорально в дозе 100 мг/кг и 4-я (опытная)–животные которые получали референс-препарат Леспефрил (производитель ЗАО «Вифитех», Россия; серия №171120) перорально 2 мл/кг за час до введения глицерина протяжении всего эксперимента (45 суток).

При постановке экспериментов исходили из того, что обмен веществ у крыс значительный, что способствует более ускоренному течению всех процессов и нормализации патологических состояний, а нефротоксическое действие однократного введения глицерина вызывает острую почечную недостаточность и уже через две недели после введения ослабевает и практически заканчивается. Влияние Трибуренала на функциональное состояние почек при острой почечной недостаточности мы изучали ранее [12]. В наших же планах было выяснение механизмов водовыделительной функции почек в течение 45 суток, то есть в условиях хронического течения почечной недостаточности. В связи с этим через две недели после начала эксперимента, для возможности формирования ХПН, животным повторно вводили глицерин в аналогичной дозе. Животные 3 и 4 группы также продолжали получать на фоне развивающейся ХПН Трибуренал в дозе 100мг/кг и леспефрил в дозе 2 мл/кг соответственно до 45 дней. На 45-й день крыс декапитировали, брали кровь для анализа. В течение последних 24 часов до декапитации у крыс собирали мочу в условиях спонтанного диуреза [13].

Определяли суточный диурез, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), реабсорбцию воды в почечных канальцах и на основании этих показателей рассчитывали относительный диурез. В пробах мочи определяли экскрецию белка и креатинина. В сыворотке крови определяли содержание белка, мочевины и креатинина на биохимическом аппарате (CYANSmart, Бельгия) с использованием стандартного набора реактивов (Cypress diagnostics, Бельгия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента [14].

Результаты и обсуждения. Опыты, выполненные через 45 суток после моделирования глицериновой почечной недостаточности, показали, что у крыс сформировалось хроническое нарушение выделительной функции (табл. 1). Об этом свидетельствовали значительное — почти двукратное (в 1.7 раза по сравнению с интактными животными) — снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ги-

перкреатининемия и сохраняющаяся протеинурия. Концентрация креатинина была в среднем в 1.4 раза ниже, чем у интактных животных (p<0.05), тогда как суточная экскреция белка превышала контрольное значение более чем в 1.6 раза (p<0.05). Трибуренал и рефенс-препарат леспефрил оказали значительное влияние на основные показатели функционального состояния почек животных. Под их действием наблюдалось достоверное увеличение СКФ, которая в 1.3 и 1.2 раза соответственно превосходила аналогичный показатель пораженных животных и почти приближалась к уровню интактных крыс. После введения исследуемых препаратов Трибуренала и леспефрила крысам с ХПН суточный диурез снизился на 26.3 и 22.5% соответственно по сравнению с животными в контрольной группе. Потребление воды животными контрольной группы было значительно выше, чем у интактных животных, и составляло 11.2мл/100 г в день, что можно объяснить обезвоживающим действием глицерина. При применении Трибуренала и леспефрила наблюдалось снижение этого показателя на 14.3 и 12.5% соответственно.

Таблица 1.

Влияние трибуренала и леспефрила с глицерином на показатели функционального состояния почек у животных с хронической почечной недостаточностью (M±m, n=8-10)

Показатели	Группы			
	Интакт	Контроль (ХПН)	ХПН + Трибуренал	ХПН + Леспефрил
Суточный диурез, мл/100г	1,80±0,37	3,87±0,26*	2,85±0,29**	3,00±0,31**
СКФ, мл/мин	0,15±0,01	0,09±0,02*	0,12±0,03*	0,11±0,03*
Потребление воды, мл/100г	7,7±1,0	11,2±1,3*	9,6±0,8*,**	9,8±0,9**
Реабсорбция воды, %	98,8±0,2	95,3±0,4*	97,6±0,3**	96,2±0,3**
Относительный диурез, %	23,4±2,8	34,5±3,2*	27,6±3,1**	32,1±3,5**
Экскреция креатинина, мкмоль/100 г за сутки	9,6±1,2	6,5±0,9*	8,6±1,0**	7,1±1,1*
Экскреция белка, мг/100 г за сутки	0,14±0,02	0,23±0,03*	0,16±0,03**	0,19±0,02*

Примечание. Здесь и таблице 2: * - достоверность по сравнению с показателями интактных животных, * * - достоверность по отношению к контрольной группе (p<0,05).

На основе показателей суточного диуреза и потребления воды был рассчитан относительный диурез. У животных с ХПН этот показатель увеличивался в 1.5 раза по сравнению с интактными животными. Под действием Трибуренала и леспефрила наблюдалось снижение диуреза, но результаты были относительно ненадежными для контроля. Реабсорбция воды почечными каналами также увеличилась. В моче достоверно снижались показатели суточного выделения белка и наблюдалось увеличение со-

держания креатинина, что свидетельствует о значительном увеличении фильтрационной способности почек (табл. 1).

Исследование биохимических показателей крови на 45-е сутки выявило значительное снижение концентрации белка 18.7% в сыворотке крови животных с ХПН. Трибуренал и леспефрил оказали положительное влияние на этот показатель - отмечалось увеличение сниженного уровня белка в крови после развития почечной недостаточности (табл. 2). При изучении содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови крыс с почечной недостаточностью обнаружено, что содержание креатинина на 45-е сутки повышается в 3.1 раза, а мочевины в 1.8 раз, что свидетельствует о развитии уремии в исследуемый период. Введение Трибуренала и леспефрила привело к достоверному снижению этих показателей, что указывает на их положительное влияние на белковый обмен (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние исследуемых препаратов на биохимические показатели сыворотки крови животных с хронической почечной недостаточности вызванной глицерином (M±m, n=6-8)

Показатели	Группы			
	Интакт	Контроль (ХПН)	ХПН + Трибуренал	ХПН + Леспефрил
Мочевина, ммоль/л	3,63±0,49	6,50±0,57*	4,80±0,43*,**	4,91±0,44*,**
Креатинин, мкмоль/л	65,2±3,9	203,6±11,6*	127,5±8,5**	138,2±9,0
Белок, г/л	65,8±2,3	53,5±2,1*	61,4±2,0**	60,2±2,2

Вывод. Таким образом, результаты исследования показывают, что Трибуренал в условиях ХПН проявляет мочегонное действие, значительно уменьшает полиурическое действие глицерина. Также Трибуренал оказывает защитное действие, проявляющееся в улучшении функционального состояния почек и снижении летальности. Несомненно, ценными свойствами Трибуренала являются нормализация сниженной при поражении почек СКФ и антипротеинурический эффект, что связано, по-видимому, с уменьшением поражения клубочкового аппарата. По-своему нефропротекторному действию в проведённых экспериментах Трибуренал не уступал референс-препарату леспефрилу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каркищенко ВН, Каркищенко НН, Шустов ЕБ, Фармакологические основы терапии. Тезаурус. Издание третье. Москва, Санкт-Петербург,-2018.- 114 с.

2. Chu R., Li C., Wang S. et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease//*Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.-2014.-V.9, №7.-P. 1175-1182.

3. Chen T.K., Knicely D.H., Grams M.E. Chronic kidney disease diagnosis

and management//*Journal of the American Medical Association*.-2019.-V.322, №13.-P. 1294-1304.

4. Ruiz-Ortega M., Rayego-Mateos S., et al. Targeting the progression of chronic kidney disease//*Nat Rev Nephrol*.-2020.- V.16, №5.-T. 269-288.

5. Vichkutkina E.A., Bryukhanov V.M., Zverev Y.F., Lampatov V.V. Pharmacological activity of a renal herbal product made by an original methodological approach//*Nephrology*.-2006.-V.10, №3.-P. 68-73.

6. Sampiev A.M., Khochava M.R., Onbysh T.E., Parfenyuk A.A. Research of the chemical composition of the *Lespedeza bicolor*, growing in the Krasnodar region. *Proceedings of Voronezh State University, series: Chemistry//Biology. Pharmacy*.-2020.-№3.-P. 119-120.

7. Guliaev V.G., Ivanov Iu.I., Guliaeva S.F. The hypoazotemic and diuretic action of lespeflan in acute kidney failure//*Urol Nefrol*.-1993.-№4.-P. 32-4.

8. Nazarenko M.E., Strygol' S.Yu., Slobodin V.B. The nephroprotector effect of bilobil in rats with experimental acute renal disorder//*Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*.-2003.V.66, №6.-P. 29-31.

9. Патент IAP 07514. Способ получения гипоазотемического средства. Хажибаев Т.А., Халилов Р.М., Сагдуллаев Ш.Ш., Эгамова Ф.Р., Юсупова С.М., Муталова Д.К., Сиддиков Д.Р., Мадрахимова М.И., Сиддикова А.А., Бобакулов Х.И., Хуррамов А.Р.

10. Борисова И.В., Штрыголь С.Ю. Ренальные и нейропротекторные эффекты перфторана на модели токсического поражения почек крыс// Российский биомедицинский журнал.-2003.-Т.5.-С. 136-139.

11. Bidani A., Al-Hawasli A., Churchill P. The effect of denervation diuresis on the severity of glycerol-induced acute renal failure in rats// *J. Lab. Clin. Med.*-1983.-V.102, №6.-P. 1000-1009.

12. Khajibaev T.A., Egamova F.R. et all. Hypoazotemic action of dry extracts from the waste of *Tribulus terrestris*// Research J. Pharm. and Tech.-2024.-V.17, №10.-P. 1-7. DOI. 10.52711/0974-360X.2024.00742.

13. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул: Алтайское книжн. из-во, 1972.- 199 с.

14. Беленький М.Н. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Государственное издательство медицинской литературы// Ленинград, 1968. – 152 с.

Благодарность. Работа выполнена по гранту ПЗ-2020102917 «Разработка технологии получения субстанции нового лекарственного препарата гипоазотемического действия на основе растения якорцы стелющиеся». Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕЗЮМЕ
ТАЖРИБАВИЙ СУРУНКАЛИ БЎЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ТРИБУРЕНАЛНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Тухтаева Муниса Фахриддиновна, Эгамова Феруза Рустамовна*, Юсупова Севар Муминовна, Нарматова Заррина Илхомовна

ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77, Тошкент, 100170, Ўзбекистон
ferustamovna_14@mail.ru

Калит сўзлар. *Трибуренал, Tribulus terrestris L., сурункали бўйрак етишмовчилиги, бўйрак функцияси.*

Тажрибавий сурункали бўйрак етишмовчилиги моделида, ҳайвон танаси оғирлигига 10 мл/кг миқдорда 50% ли сувли глицерин эритмаси мушак ичига юборилиши орқали чақирилган ҳолатда, *Tribulus terrestris* L. ўсимлиги шроти асосида ажратиб олинган Трибуреналнинг бўйрак функциясига таъсири ўрганилди. Трибуренал сурункали бўйрак етишмовчилигида азот алмашинуви кўрсаткичларини нормаллаштириши, суткалик диурез, гломеруляр фильтрация тезлиги ва найчаларда сувнинг қайта сўрилишига ижобий таъсир кўрсатиши, эндоген интоксикацияни камайтириши аниқланди. Бўйрак етишмовчилиги ривожлангандан сўнг Трибуренал таъсирида пешобда ошган оқсил миқдорининг пасайиши кузатилди. Нефропротекторлик фаоллиги жиҳатидан Трибуренал Леспефрил препаратидан (ВИФИТЕХ, Россия) қолишмади.

SUMMARY
STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF TRIBURENAL IN EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE

Tuhtaeva Munisa Fakhriddinovna, Egamova Feruza Rustamovna*, Yusupova Sevar Muminovna, Narmatova Zarrina Ilkhomovna

Institute of the Chemistry of Plant Substances named after acad. S.Yu. Yunusov, ASc RUz, Mirzo Ulugbek Str., 77, Tashkent, 100170, Uzbekistan
ferustamovna_14@mail.ru

Key words. *Triburenal, Tribulus terrestris L., chronic renal failure, renal function.*

In a model of experimental chronic renal failure induced by intramuscular administration of a 50% aqueous glycerol solution at a dose of 10 ml/kg body weight, the effect of Triburenal, isolated from the meal of *Tribulus terrestris* L., on renal function was studied. It was shown that in chronic renal failure, Triburenal normalizes nitrogen metabolism parameters, has a positive effect on daily diuresis, glomerular filtration rate, and water reabsorption in renal tubules, and reduces endogenous intoxication. After the development of renal failure, under the influence of Triburenal, a tendency toward a decrease in the elevated protein content in urine was observed. In terms of nephroprotective activity, Triburenal is not inferior to the reference drug Lespefril (VIFITECH, Russia).

UDK:612.4: 611.4: 616.4

MIKROELEMENTLAR TA'SIRI OSTIDA AUTOIMMUN TIREODITNING OSHQOZONOSTI BEZI MASSASIGA TA'SIRI

Toxirova Shaxnoza Akram qizi, Karimova Iroda Ibrohimjonovna, Kuchkarova Lyubov Salijanovna, Xamraliyeva Iroda

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti, Toshkent
shaxnoza.kiki@mail.ru

Kalit so'zlar. *Autoimmun tireodit, selen, yod, tireoglobulin, Freynd aduvanti.*

AIT (autoimmun tireodit) yer yuzidagi umumiy aholining taxminan 3 – 5 % ni tashkil qilsada, hozirda bu ko'rsatkich tobora ortib bormoqda. O'zbekiston dengiz bilan o'ralmagan hudud bo'lganligi bois yod kabi mikroelementlar yetishmovchiligi tabiiy holatdir. Shu sababli ham kasallik yurtimiz hududida tarqalib, aholi orasida og'ir oqibatlarga sabab bo'lmoqda. AIT murakkab kelib chiqish etiologiyasiga ega bo'lganligi uchun kasallikning organizmga ko'p tomonlama ta'sirlari sababli hayotiy muhim organlarda og'ir holatlarni keltirib chiqarmoqda [7]. Kalamushlar 4 guruhga bo'lindi: pozitiv nazorat (s0g'lom kalamushlar), negative nazorat (kasal kalamushlar), 1-guruh (o'rta dozadagi mikroelement bilan korreksiya bo'lgan), 2-guruh (yuqori dozadagi mikroelement bilan korreksiya bo'lgan). Selenning o'rta va yuqori miqdorlari ijobiy ta'sir ko'rsatgan bo'lsa, yodning o'rta dozasi ijobiy yuqori miqdori esa salbiy ta'sir ko'rsatgan.

Kirish. Ushbu xastalik atrof-muhit bilan bog'liq bo'lgan kompleks sabablarga ega ekanligi bilan farqlanadi. Kasallikni keltirib chiqaruvchi sabablar quyidagilar; turli infeksiyalar, dorilar (interferon-α), gormonlar ta'siri (esterogen), yod yetishmovchiligi, yuqori miqdordagi yod iste'moli, selen yetishmovchiligi, temir tanqisligi, chekish, spirtli ichimliklar, xomiladorlik, stress va eng asosiy sababi genetik irsiyat bilan tushintiriladi. Xastalikka sabab bo'luvchi omillarning 70 foizi tashqi muhit omillari ta'sirida yuzaga kelgan genetik nuqsonlar bilan tushintiriladi [1]. Tireoksin peroksidaza fermentiga nisbatan atitananing va tireoglobulinga nisbatan antitananing mavjudligi yod iste'moli yuqori va kam yoki o'rtacha bo'lgan aholi qatlamlari o'rtasida bir xilda uchrashi diqqatga sazovordir [2]. Yod iste'molining tanqisligi qalqonsimon bezning shishiga olib keladi va bunday disfunksiyaga ega bo'gan bezdan antigenlarning sekreti o'z navbatida antitanalarning payoda bo'lishi bilan ta'riflanadi. Yodning ortiqcha iste'moli yoki yod miqdori kamligi tufayli oziq-ovqat maxsulatlarini yod bilan boyitish ham qalqonsimon bezda autoimmun holatini yuzaga keltirishi aniqlangan. Yodni ko'p miqdorda iste'mol qilish uning tanqislligiga qaraganda jiddiy muammolarni keltirib chiqaradi (ayniqsa irsiy moyilligi mavjud bo'lgan insonlarda) [3]. Yuqoridagi mikroelementlar qatori selen tanqisligi ham autoimmun tireodit

kasalligiga turtki bo'luvchi omillardan biri bo'lib xizmat qiladi. Inson organizmida qalqonsimon bez yuqori konsentratsiyadagi selen miqdorini saqlaydi [4]. Selen inson organizmida selenoprotein va selenosistein shaklda uchraydi [5]. Asosiy selenoproteinlarga gluton peroksidaza (GPXs), tiriodoksin reduktazalar (TRs) va deyodinazalar misol bo'ladi va tirositlarda muhim funksiyani amalga oshiradi. Glyuton peroksidazasining asosiy vazifasi tanani kislorodning erkin radikallaridan himoya qiladi [6]. Ushbu maqola kasallik davrida, mikroelementlarni ta'siri natijasida me'da osti bezining massasida qanday o'zgarishlar bo'lishini muhokama qiladi.

Material va metodlar. Tajribalar massasi 100 grammgacha bo'lgan yetuk oq kalamushlarda olib borildi. Foydalanilgan kalamushlar toza, alohida kataklarda saqlandi. Har bir katakka 5 tadan kalamush qo'yildi. Kalamushlarning oziqlanishi va suv cheklanmagan. Tadqiqot uchun olingan hayvonlarga kasallik chaqirish uchun ularning tanasiga *Freynd aduvanti* (PanEco, Rossiya) deb nomlnuvchi preparat bilan tireoglobulin (Merck KGaA, Germaniya) (100 mkg/kalamush) aralashmasi 1:1 nisbatda hayvonlarning bo'ynidagi teri ostiga quyidagicha yuborildi: 100 grammgacha bo'lgan kalamushlarga ushbu aralashmadan 0.1 mldan 3 marotaba (ketma-ket 2- va 7- kunlari yuborildi va oxirgisi 14-kuni yuborildi) tanasiga yuborildi. 21-kuni esa kalamushlarda kasallik paydo bo'lganini bilish maqsadida, kalamushlarning qonini sentrifugalash orqali plazmadagi tireoid peroksidaza fermentiga qarshi paydo bo'lgan antitanalar tekshirildi. 1- va 2 guruxlar mos ravishda nazorat (barchasi sog'lom) va nazorat manfiy (barchasi kasal ammo mikroelement yuborilmagan) guruxlar deb ataladi. Barchasida kasallik paydo bo'lganidan so'ng kalamushlarga yod va selen mikroelementining o'rta va yuqori dozalari introgastral ravishda berib borildi. AIT negizida mikrilelementlar o'rta (0.4 mg/kg) va yuqori dozalarda (1.2 mg/kg) 3 oy davomida berib borildi.

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Dastlabki oyda kasal kalamushlarda oshqozonosti bezining og'irligi 13 % ga oshgan. 1-oyda selenning o'rta miqdori natijasida, bezining massasi kasal kalamushlarga nisbatan 1 % ga kamaygan. Shu vaqt davomida selenning yuqori miqdori bilan korreksiya qilinganda, oshqozonosti bezining massasi autoimmun tireodit kalamushlarga nisbatan 53 % ga, selenning o'rta miqdori bilan korreksiya qilingan kalamushlarga nisbatan 54 % ga kamayganligini ko'rsatilgan. Kalamushlar 2 oy davomida selenning o'rta miqdori bilan korreksiya qilinganda, bu raqamlar kasal kalamushlarga nisbatan 22 % ga oshgan. Mikroelementning yuqori miqdori qo'llanilgan kalamushlarda bu ko'rsatkich autoimmun tireditliga chalingan kalamushlarga nisbatan 28 % ga kamaygan. Selenning o'rta miqdori bilan korreksiya natijaida 3 % ga kamaygan bo'lsa, yuqori miqdori bilan korreksiya qilinganda kasal kalamushlarga nisbatan 25 % ga oshqozonosti bezi vazni pasaygan (1-jadval).

1-jadval

Mikroelementlar (selen) ta'siri natijasida autoimmun tireoditda oshqozonosti bezi massasining o'zgarishi (M±m; n=5)

Hayvon guruhlari	Kuzatish davomiyligi		
	1-oy	2-oy	3-oy
oshqozonosti bezi og'irligi (gr)			
Nazorat **%**	0,888 ± 0,038 100	0,79 ± 0,028 100	0,572± 0,04 100
Autoimmun guruh **%** **P_1**	1,004±0,05 13 >0,1	1,096±0,034 38.7 <0,001	0,804±0,09 40,5 >0,05
Selen o'rta doza **%** **P_2**	0,996±0,046 -1 >0,2	1,038±0,022 -6 >0,1	0,7±0,045 -3 >0,2
Selen yuqori doza **%** **P_2**	0,47±0,033 -16 <0,001	0.8 ±0,07 -28 >0,1	0,6 ±0,02 -25 >0,1

Izoh; Autoimmun guruh – autoimmun tireodit, **Selen o'rta doza** – 0.4 mg/kg, **Selen yuqori doza-**1.2 mg/kg. M – o'rtacha arifmetik qiymati, m–standart xato, P – ishonchlilik koefisienti (*-P<0.05; **-P<0.01; ***-P<0.001-nazoratga nisbatan ishonchlilik darajasi).

Yodning oshqozonosti bezi massasiga ta'siri

Tajriba davomida yod mikroelementi bilan korreksiyalash jarayonlari o'tkazildi (2-jadval). Dastlabki oyda sog'lom kalamushlarning oshqozonosti bezining massasi 0,89 gr ga teng bo'lgan bo'lsa, kasallikka chalingan kalamushlarning massasi esa 1 gr ni tashkil qilib, 13 % ga oshganligini tasvirlangan. Yodning o'rta miqdori bilan korreksiya qilinganda esa vazn 14 % ga kamaygan. 2-oyda xastalangan kalamushlarning oshqozonosti bezining massasi sog'lom kalamushlarga nisbatan 38,7 % ga ko'tarilgan. Yodning o'rta miqdorida, bezning vazni esa kasal kalamushlarga nisbatan 2 % ga kamayganligini ko'rsatilgan. Ammo, mikroelementning yuqori dozasida bezning massasi 27 % ga oshganligini yodning yuqori dozasi salbiy ta'sirga ega ekanligi bilan tushuntirilgan.

2-jadval

Mikroelementlar (yod) ta'siri natijasida autoimmun tireoditda oshqozonosti bezi massasining o'zgarishi (M±m; n=5)

Hayvon guruhlari	Kuzatish davomiyligi		
	1-oy	2-oy	3-oy
oshqozonosti bezi og'irligi (gr)			
Nazorat **%**	0,888 ± 0,038 100	0,79 ± 0,028 100	0,572± 0,04 100
Autoimmun guruh **%** **P1**	1,004±0,05 13 >0,1	1,096±0,034 38.7 <0,001	0,804±0,092 40,5 >0,05
Yod o'rta doza **%** **P_2**	0,9 ±0,052 -14 >0.05	0,872±0,038 -21 >0.05	0,7 ±0,02 -12,5 >0.2
Yod yuqori doza **%** **P_2**	1,2 ±0,053 20 >0.2	1,4 ±0,046 27 >0,2	1,46±0,12 81 >0.005

Izoh; Autoimmun guruh – autoimmun tireodit, **yod o'rta doza** – 0.4 mg/kg, **Yod yuqori doza-**1.2 mg/kg. M – o'rtacha arifmetik qiymati, m–standart xato, P – ishonchlilik koefisienti (*-P<0.05; **-P<0.01; ***-P<0.001-nazoratga nisbatan ishonchlilik darajasi).

3-oyda kasal kalamushlarning massasi 40,5 % ga oshdi. Yodning o'rta miqdorida bezning massasi autoimmun tireodit bilan kasallangan kalamushlarga nisbatan 12,8 % ga kamaygan. Mikroementning yuqori dozasida esa 80 % ga oshganligi ma'lum (2-jadval)

Xulosa. Autoimmun treodit sharoitida oshqozon osti bezi massasida o'zgarishlar qayd qilinib, 1 oyda 13 %ga, 2 oyda 38,7 % ga, 3 oyda 40,5 % ga ko'tarildi. Korreksiya uchun ishlatilgan selenning o'rta dozalarining deyarli ta'siri sezilmadi, ammo yuqori dozalarida 2 va 3 oylarga borib nazorat ko'rsatgichiga yaqinlashdi. Yodda esa aksincha, o'rta dozasida bezning massasi nazorat ko'rsatgichiga yaqinlashib, yuqori dozasining 3-oyiga borib 81% ga ortib ketish qayd qilindi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Berry, M.J., Kieffer, L.D., Harney, J.W. *et al.* (1991) Selenocustein confers the biochemical properties characteristic of the type I iodothyronine deiodinase. *The Journal of Biological Chemistry*, 266, 1455-14458.

2. Castellano, S., Lobanov, A.V., Chapple, C. *et al.* (2005) Diversity and functional plasticity of eukaryotic selenoproteins: identification and characterization of the Selj family. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 102, 16188-16193.

3. Kohrle J (2013) Selenium and the thyroid . *Curr Opin Endocrinal Diabetes Obes* 20, 441-448.

4. Laurberg. P, Cerqueire C, Ovesen L *et al.*(2010) Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice Res Clinical Endocrinol Metab* 24, 13-27.

5. Maragret P. Rayman. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmun thyroid disease. *Proceeding of the Nutrition Society* (2019), 78, 34-44.

6. Rosalind S. Brown. Autoimmun Thyroiditis in Childhood. J Clin Res Endocrinol 2013;5(Suppl 1):45-49.

7. Rayman MP & DuntasL (2018) Selenium deficiency and thyroid disease. In The Thyroid and Its Diseases [M Luster and L Duntas and L Wartofsky, editors]: New York: Spinger.

ВЛИЯНИЕ АВТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА НА МАССУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Тохирова Шахноза Акрам кизи, Каримова Ирода Иброхимжоновна, Кучкарова Любов Салижановна, Хамралиева Ирода

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека, Ташкент.
shaxnoza.kiki@mail.ru

Ключевые слова: *аутоиммунный тиреоидит, селен, йод, тиреоглобулин, адъювант Фрейнда.*

Несмотря на то, что аутоиммунный тиреоидит (АИТ) встречается примерно у 3–5 % населения Земли, в настоящее время наблюдается тенденция к росту этого показателя. В связи с тем, что Узбекистан не имеет выхода к морю, дефицит таких микроэлементов, как йод, является естественным явлением. Поэтому данное заболевание широко распространено на территории нашей страны и вызывает серьёзные последствия среди населения. АИТ имеет сложную этиологию возникновения, и его многогранное воздействие на организм может приводить к тяжёлым нарушениям со стороны жизненно важных органов. В исследовании крысы были разделены на 4 группы: положительный контроль (здоровые крысы), отрицательный контроль (больные крысы), 1-я группа (коррекция средними дозами микроэлементов), 2-я группа (коррекция высокими дозами микроэлементов). Средние и высокие дозы селена оказали положительное влияние, тогда как йод в средней дозе имел положительный эффект, но в высокой дозе — отрицательный.

SUMMARY
THE EFFECT OF MICROELEMENTS ON THE MASS OF THE PANCREAS UNDER THE INFLUENCE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Tokhirova Shakhnoza Akram qizi, Karimova Iroda Ibrokhimjonovna, Kuchkarova Lyubov Salijanovna, Khamraliyeava Iroda.

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent.
shaxnoza.kiki@mail.ru

Keywords: *Autoimmune thyroiditis, selenium, iodine, thyroglobulin, Freund's adjuvant.*

Although autoimmune thyroiditis (AIT) affects approximately 3–5% of the global population, its prevalence is steadily increasing. Due to Uzbekistan being a landlocked country, iodine deficiency - a crucial micronutrient - is a common natural occurrence. As a result, this condition has spread throughout the region, leading to serious health consequences among the population. Given the complex etiology of AIT, its multifaceted impact on the body can result in severe dysfunctions of vital organs. In this study, rats were divided into four groups: positive control (healthy rats), negative control (AIT-induced rats), Group 1 (treated with a moderate dose of micronutrients), and Group 2 (treated with a high dose of micronutrients). Moderate and high doses of selenium showed beneficial effects, while a moderate dose of iodine was beneficial, but its high dose produced adverse effects.

UDK: 616.34-002.41:612.33-008.1:579.842.1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА ПОСЛЕ АДРЕНАЛЭКТОМИИ

Усанова Саодат Тураевна[1]
Турсунова Азиза Абдумуминовна[2]

[1]Университет Альфараганус,Ташкент,
[2]Национальный университет Узбекистана, Ташкент

Usanovasad1974@gmail.com , t955azizaxon@gmfil.com

Ключевые слова: *адреналэктомия, электролитный баланс, физиология, гормоны, компенсация.*

В данной статье рассматриваются нарушения электролитного баланса после адреналэктомии, их физиологические основы и современные подходы к их коррекции. Особое внимание уделено роли альдостерона и кортизола в поддержании водно-солевого гомеостаза. Приведены клинические проявления гипонатриемии и гиперкалиемии, возникающих после операции. Рассмотрены современные методы заместительной гормональной терапии и перспективные направления исследований, направленные на улучшение качества жизни пациентов.

Введение. Адреналэктомия — это хирургическое вмешательство, заключающееся в полном или частичном удалении одного либо обоих надпочечников. Данная операция применяется при ряде заболеваний, включая гормонально-активные опухоли (феохромоцитома, аденома коры надпочечников, кортикостерома), синдром Иценко–Кушинга, врождённую или приобретённую гиперплазию коры надпочечников, а также при злокачественных новообразованиях с метастазированием в надпочечники. Несмотря на высокую эффективность адреналэктомии в устранении патологического источника гормонов, вмешательство сопряжено с выраженными метаболическими, гормональными и гомеостатическими нарушениями.

Надпочечники играют ключевую роль в поддержании жизненно важных функций организма, являясь неотъемлемым элементом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Они синтезируют несколько групп гормонов: глюкокортикоиды (в первую очередь кортизол), участвующие в регуляции обмена веществ, иммунных реакциях и стрессовых ответах; минералокортикоиды (альдостерон), регулирующие водно-электролитный баланс и артериальное давление; а также катехоламины (адреналин, норадреналин), влияющие на симпатическую нервную систему и сердечно-сосудистую регуляцию.

Удаление надпочечников приво-

дит к дефициту указанных гормонов, что в свою очередь вызывает нарушения электролитного и кислотно-щелочного равновесия, снижает адаптационные возможности организма и может стать причиной развития острой или хронической надпочечниковой недостаточности. Наиболее серьёзными последствиями являются гипонатриемия, гиперкалиемия, гиповолемия, артериальная гипотензия и выраженная слабость. Эти состояния особенно опасны при двусторонней адреналэктомии, при которой нарушается вся гормональная продукция надпочечников.

Важным аспектом исследований является моделирование состояния после адреналэктомии на лабораторных животных, в частности, на крысах. Это позволяет изучить тонкие механизмы регуляции гомеостаза и разработать эффективные физиологические и фармакологические методы компенсации нарушений. Модель на крысах позволяет воспроизвести клинически значимые изменения, включая падение уровня натрия в сыворотке крови, повышение уровня калия, а также поведенческие изменения, связанные с компенсаторной тягой к потреблению натрия (солевой аппетит).

В связи с этим особое значение приобретает изучение физиологических адаптаций, возникающих у организма после адреналэктомии, а также методов коррекции развивающихся нарушений. Это включает использование заместительной гормональной терапии, исследование роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также понимание центральных нейрогуморальных механизмов, ответственных за восстановление электролитного баланса. Такие исследования имеют высокую научную и практическую ценность как для фундаментальной физиологии, так и для клинической эндокринологии.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Физиологическое значение надпочечников

2. Надпочечники представляют собой парные эндокринные железы, расположенные над верхними полюсами почек. Они состоят из двух функционально различных зон: коры и мозгового вещества.

Кора надпочечников делится на три зоны: клубочковая (вырабатывает альдостерон), пучковая (синтезирует кортизол) и сетчатая (андрогены). **Мозговое вещество** вырабатывает катехоламины – адреналин и норадреналин.

Каждый из этих гормонов имеет жизненно важное значение: альдостерон регулирует электролитный и водный баланс, кортизол влияет на углеводный, белковый и жировой обмен, а катехоламины обеспечивают адаптацию к стрессу. Удаление надпочечников полностью нарушает эти механизмы, что в условиях отсутствия заместительной терапии приводит к развитию тяжёлой надпочечниковой недостаточности.

3. Роль альдостерона и кортизола в регуляции электролитного баланса. **Альдостерон** – главный минералокортикоид, который регулирует всасывание натрия и выделение калия в дистальных канальцах почек. При его недостатке развивается: потеря натрия и воды, гипонатриемия, уменьшение объёма циркулирующей крови, артериальная гипотензия, гиперкалиемия.

Кортизол оказывает косвенное

влияние на водно-солевой обмен: поддерживает тонус сосудов и реакцию на катехоламины, участвует в глюконеогенезе, влияя на энергетический баланс, оказывает слабое минералокортикоидное действие.

Таким образом, потеря кортизола усугубляет нарушения, вызванные недостатком альдостерона. Нарушения электролитного обмена после адреналэктомии, основные изменения после удаления надпочечников включают: г**ипонатриемия** – снижение концентрации натрия в плазме ниже 135 ммоль/л. Сопровождается слабостью, головокружением, тошнотой, в тяжёлых случаях – судорогами и отёком мозга.

Гиперкалиемия – повышение уровня калия свыше 5,5 ммоль/л. Может привести к нарушению сердечного ритма, вплоть до фибрилляции желудочков.

Нарушение водного обмена – из-за потери натрия развивается обезвоживание, снижается артериальное давление, уменьшается объём циркулирующей крови. **Метаболический ацидоз** – связан с накоплением ионов водорода и неспособностью почек выводить их без альдостерона. Статистические исследования показывают, что у 80–90% пациентов без заместительной терапии развивается выраженная электролитная дисфункция в течение первых суток после двусторонней адреналэктомии.

Современные методы коррекции для нормализации электролитного баланса применяются следующие подходы:

Гормональная заместительная терапия:

Минералокортикоиды (флудрокортизон) назначаются для коррекции потерь натрия и удержания воды. Глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон) необходимы для восполнения дефицита кортизола.

Контроль питания и водного режима: пациентам рекомендуется повышенное потребление соли и жидкости, особенно в жаркую погоду или при физической нагрузке.

Инфузионная терапия: при тяжёлых электролитных нарушениях вводятся физиологические растворы (0,9% NaCl, растворы глюкозы), а при гиперкалиемии применяются калийсвязывающие препараты, глюконат кальция и инсулин с глюкозой.

Регулярный мониторинг: контроль уровня натрия, калия и кислотно-щелочного состояния крови обязателен в первые недели после операции. Перспективные направления исследований, современные исследования направлены на поиск более физиологических способов коррекции нарушений после адреналэктомии. Среди них: Использование **синтетических аналогов альдостерона** с более длительным действием. Разработка **новых методов клеточной терапии** – имплантация стволовых клеток, способных синтезировать гормоны. Применение **генетической терапии**, направленной на активацию рецепторов минералокортикоидов. Изучение роли **ренино-ангиотензиновой системы** в адаптации организма после удаления надпочечников.

Заключение

Адреналэктомия приводит к выраженным нарушениям электролитного баланса, которые обусловлены отсутствием секреции альдостерона и кортизола. Основные проявления включают гипонатриемию, гиперкалиемию, снижение объёма циркулирующей крови и метаболический ацидоз. Современные методы коррекции включают заместительную терапию минералокортикоидами и глюкокортикоидами, строгий контроль питания и водного режима, а также применение инфузионных растворов в острых состояниях. Перспективные направления исследований связаны с разработкой новых лекарственных средств, клеточной и генетической терапии.

Таким образом, своевременное выявление и коррекция электролитных нарушений после адреналэктомии являются ключевым условием успешной реабилитации пациентов и повышения качества их жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Angus L.M., Yang J., Cheung A.S. (2021) *Persistent hypoaldosteronism post-adrenalectomy for primary aldosteronism – a role for pre-operative spironolactone? Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, 2021 Oct;2021:21-0137. DOI: 10.1530/EDM-21-0137.* PubMed

2. de Herdt C., Van Gaal P.J., De Block C., Gheuens E. (2025)

Post adrenalectomy hyperkalemia in primary aldosteronism. A case series of a not well-defined complication. *Endocrine Abstracts* (Poster Presentation), 2025;110: P155. DOI: 10.1530/endoabs. 110.P155. endocrine-abstracts.org

3. Tahir A. et al. (2016) Severe hyperkalemia following surgical treatment of aldosterone-producing adenoma: prediction, pathogenesis and approach to clinical management – a case series. *BMC Endocrine Disorders*, 2016. DOI: найдено также: 10.1186/s12902-016-0121-y BioMed CentralPMC

4. Fang C.W., Hsieh H.L., Wang S.M., Huang K.H., Peng K.Y., Lin Y.H., Wu V.C., Chueh J.S. et al. (2024)

A comparative study of post-adrenalectomy hyperuricemia and renal impairment in patients with unilateral primary aldosteronism: does histopathology subtype matter? *BMC Nephrology*, 2024;25: Article 347. DOI: 10.1186/s12882-024-03750-4. PubMed-BioMed Central

5. Hernandez M.H. et al. (2024) *Hyperkalemia Shortly After Surgical Treatment for Primary Hyperaldosteronism. Case report, 2024. DOI: няма аниқ DOI, лекин PubMed Central article (PMCID: PMC11454459, likely).* PMC

6. Shariq O.A., Bancos I., Cronin P.A., Farley D.R., Richards M.L., Thompson G.B., et al. Contralateral suppression of aldosterone at adrenal venous sampling predicts hyperkalemia following adrenalectomy for primary aldosteronism. — *Surgery*, 2018. DOI: 10.1016/j.surg.2017.07.034. BioMed Central

7. Park K.S., Kim J.H., Ku E.J., Hong

A.R., Moon M.K., Choi S.H., et al. Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma. — *European Journal of Endocrinology*, 2015;172:725–731. DOI: 10.1530/EJE-15-0074. PMC

8. Tahir A., McLaughlin K., Kline G. Severe hyperkalemia following adrenalectomy for aldosteronoma: prediction, pathogenesis and approach to clinical management — a case series. — *BMC Endocrine Disorders*, 2016;16:43. DOI: 10.1186/s12902-016-0121-y. BioMed Central

9. Preda C., Teodoriu L.C., Placinta S., Grigorovici A., Bilha S., Ungureanu C.M. Persistent severe hyperkalemia following surgical treatment of aldosterone-producing adenoma. — *Journal of Research in Medical Sciences*, 2020;25:17. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_603_19. PMC

10. Angus P.D., Nightingale P., Narayanaswamy R., Kearney T., Karavitaki N., Shaw A., et al. Persistent hypoaldosteronism post-adrenalectomy for primary aldosteronism — a role for pre-operative spironolactone? — *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2021;2021:21-0137. DOI: 10.1530/EDM-21-0137. PMC

REZUME
ADRENALEKTOMIYADAN KEYIN ELEKTROLIT BALANSI BUZILISHLARINING FIZIOLOGIK YECHIMLARI

Usanova Saodat Turaevna[1]
Tursunova Aziza Abdumo'minovna[2]

[1]Alfraganus Universiteti, Toshkent
[2]O'zbekiston Milliy universiteti Toshkent

Usanovasadı1974@gmaıl.com, t955azizaxon@gmail.com

Kalit so'zlar: ***a****drenalektomiya, elektrolit balansi, fiziologiya, gormonlar, kompensatsiya.*

Ushbu maqolada adrenalektomiyadan keyin yuzaga keladigan elektrolit muvozanati buzilishlari, ularning fiziologik asoslari va zamonaviy bartaraf etish usullari ko'rib chiqilgan. Aldosteron va kortizolning suv-tuz gomeostazini saqlashdagi o'rniga alohida e'tibor qaratilgan. Operatsiyadan keyin paydo bo'ladigan giponatriemiya va giperkaliemiyaning klinik ko'rinishlari yoritilgan. Zamonaviy gormonal o'rinbosar terapiya usullari hamda bemorlar hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan istiqbolli tadqiqot yo'nalishlari bayon etilgan.

SUMMARY
PHYSIOLOGICAL SOLUTIONS TO ELECTROLYTE BALANCE DISORDERS AFTER ADRENALECTOMY

Usanova Saodat Turaevna[1]
Tursunova Aziza Abdumo'minovna[2]

[1]Alfraganus University, Tashkent,
[2]National University of Uzbekistan, Tashkent

Usanovasadı1974@gmaıl.com, t955azizaxon@gmail.com

Keywords: *adrenalectomy, electrolyte balance, physiology, hormones, compensation.*

This article discusses electrolyte imbalance after adrenalectomy, its physiological mechanisms, and modern approaches to correction. Special attention is given to the role of aldosterone and cortisol in maintaining water-salt homeostasis. Clinical manifestations of hyponatremia and hyperkalemia developing after surgery are described. Modern methods of hormone replacement therapy and promising research directions aimed at improving patients' quality of life are also considered.

UDK 612.3:599.31

EKSPERIMENTAL SHAROITDA NOAN'ANAVIY NUTRIYENT MANBALARINING FIZIOLOGIK KO'RSATKICHLARGA TA'SIRI

Shirinboyeva Gularo Azimjon qizi, Axmedova Gulsara Bahodir qizi, Zaripov Bakridin Zaripovich

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti
gulsaraakhmedova@inbox.ru

Kalit so'zlar: *Dociostaurus maroccanus, noan'anaviy oqsil, integrativ ovqatlanish, fiziologiya, metabolizm, immunitet.*

Dunyo miqyosida oziq –ovqat xavsizligi va oqsil yetishmovchiligi global muammo sifatida qolmoqda. Shu sababli, an'anaviy chorvachilik mahsulotlaridan tashqari muqobil oqsil manbalarini izlash dolzarbligicha qolmoqda. Hasharotlar xususan *Dociostaurus maroccanus* (marokash chigirtkasi), yuqori biologik qiymatga ega, o'zida jamlagan oqsil va bioaktiv moddalari bilan ajralib turishi aniqlanmoqda. Biz olib borgan ushbu tadqiqotda *Dociostaurus maroccanus* chigirtkasi oqsilining laboratoriya hayvonlari ratsioniga kiritilib, organizmning metabolik, gematologik, immun va antioksidant ko'rsatgichlariga ta'siri o'rganildi. Olib borilgan tadqiqot natijalariga ko'ra chigirtka oqsili umumiy oqsil biosintezini kuchaytirdi, qondagi xolesterin miqdorini birmuncha kamaytirdi, eritrotsitlar va gemoglabin miqdorini ko'payishi kuzatildi, immun tizimi faoliyatida yaxshilanishlar kuzatildi. Kuzatishlar natijasi *Dociostaurus maroccanus* chigirtkasining integrativ ovqatlanishda samarali, ekologik toza manba sifatida keng qo'llanish imkoniyatini tasdiqlaydi.

Kirish. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO) va BMT va Oziq – ovqat va qishloq xo'jaligi tashkiloti (FAO) ma'lumotlariga tayanadigan bo'lsak 2050-yilga kelib dunyo aholisi 9 milliarddan oshadi va oqsilga bo'lgan talab ikki baravar ortadi. Buning natijasida esa insoniyat oqsil tanqisligi muommosiga duch kelishi kutilmoqda. An'anaviy oqsil manbalari- go'sht, sut, baliq kabi mahsulotlarning ishlab chiqarish hajmining cheklanganligi, yuqori ekologik harajatlar va iqtisodiy qiyinchiliklar sababli yetarli bo'lmay qolmoqda. Shu nuqtai nazardan noan'anaviy oqsil manbalarini izlash oldimizdagi dolzarb muammolardan biri bo'lib kelmoqda. Hozirgi kunda olimlar va mutaxasislar noan'anaviy nutriyentlarni o'rganish ularni amaliyotga joriy etish, integrativ ovqatlanish konsepsiyasini ishlab chiqishga e'tibor qaratmoqdalar. Bular orasida hasharot oqsili kam resurs sarflab yetishtirilishi, biologik qiymatining yuqoriligi, to'liq aminakislota spektriga, omega-3 va omega-6 yog' kislotalariga boyligi, ko'plab mikroelementlarni o'zida jamlaganligi bilan oxirgi o'n yillikda mutaxasislar tomonidan istiqbolli yo'nalish sifatida ko'rilmoqda. Xususan *Dociostaurus ma-*

roccanus O‘rta Yer dengizi minatqasida keng tarqalgan chigirtka turi bo‘lib, oqsil miqdori 50- 65% gacha yetishi shuningdek, muhim minerallar, masalan Fe, Zn, Ca va boshqa ko‘plab vitaminlarga boyligi bilan ajralib turishi aniqlangan. Mazkur tur entomoproteini integrativ ovqatlanishda istiqbolli komponent sifatida ko‘rilmoqda. Hozirgi kunda Dociostaurus maroccanus turining ezilgan massasidan tayyorlangan ozuqa komponentlari organizmning fiziologik holatiga qanday ta’sir qilishi hali to‘liq o‘rganib chiqilmadi. Shu sababli mazkur turning oqsilli komponentlarini laboratoriya kalamushlari ovqat ratsioniga har xil dozada qo‘shib, kalamushlarning fiziologik ko‘rsatgichlariga ta’sirini o‘rganish dolzarb ilmiy muommolardan biridir.

Tadqiqot maqsadi. *Dociostaurus maroccanus* kukunining har xil dozada laboratoriya hayvonlari ratsioniga qo‘shish orqali organizmning fiziologik ko‘rsatgichlaridagi o‘zgarishlarni aniqlash va uning interaktiv ovqatlanishda qo‘llash imkoniyatlarini baholash.

Tadqiqot usullari va materiallari. Dastlab tadqiqot obyekti sifatida og‘irligi 180 – 300 g bo‘lgan labaratoriya oq zotsiz erkak kalamushlardan foydalandik. Tadqiqot hayvonlariga 6 hafta davomida *Dociostaurus maroccanus* chigirtkasining ezilgan massasidan tayyorlangan mahsulotning ikki xil dozasi ya’ni yuqori va past dozalari kalamush ratsioniga qo‘shib berildi. Tadqiqot kalamushlari 3 guruhga bo‘linib 180 – 200 g bo‘lgan kalamushlarga chigirtkaning ezilgan massasidan yuqori dozali (2,5 g/ml) va massasi o‘rtacha 200 – 230 g bo‘lgan kalamushlarga standart doimiy ozuqa bilan boqildi, massasi yuqori bo‘lgan 250 – 300 g bo‘lgan labaratoriya kalamushlariga esa past dozadagi (1.5 g/ml) chigirtkaning ezilgan massasi berib borildi. Tadqiqot davomida labaratoriya kalamushlarining morfometrik ko‘rsatgichlari ya’ni tana vazni, o‘sish dinamikasi o‘zgarishlari, qon metabolitik ko‘rsatgichlarining, qondagi ALT va AST, siydik ko‘rsatkichlaridagi va qondagi gematologik ko‘rsatgichlar tahlilari, limfotsit faolligi, gistologik tahlillar ko‘rib chiqildi. Mazkur ishda ilk marotaba *Dociostaurus marrocanus* chigirtkasining ezilgan massasidan tayyorlangan ozuqa mahsulotining ikki xil dozasi laboratoriya kalamushlari organizmiga ta’siri fiziologik va biokimyoviy ko‘rsatgichlar asosida o‘rganildi. Tadqiqot davomida esa undan olingan natijalar laboratoriya hayvonlari organizmida oqsil va nutriyentlarga boy ozuqa komponentlarining modda almashinuvi ko‘rsatgichlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatishini tasdiqlaydi.

Tadqiqotlar fiziologiyaning zamonaviy eksperimental usullari asosida olib borildi. Laboratoriya kalamushlariga tadqiqot davomida chigirtka oqsili ovqat rationiga qo‘shib berilgandan so‘ng kalamushdagi qon namunalaridan ALT, AST, ALP fermentlari, umumiy oqsil va glyukoza miqdorlarini aniqlashda biokimyoviy analizatorlardan, eritrotsit, leykotsit, gemoglabin miqdorini aniqlashda esa gemotalagik analizatorlardan foydalanildi. Statistik tahlillar uchun Excel va Student t-test usullari qo‘llanildi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Eksperiment natijasida laboratoriya kalamushlaridagi bir qator o‘zgarishlarni jumladan ularning tana massasi, tana yuzasi tanasining uzunligi tana massasi indeksi kabi bir qator morfometrik ko‘rsatgichlari o‘rganildi. Tajriba davoimida olingan natijalar Dociostaurus maroccanus chigirtkasi tarkibidagi yuqori biologik qiymatga ega bo‘lgan to‘liq

oqsillar va unung tarkibida uchraydigan mikroelementlardan magniy, temir, rux kabi biogen elementlar, vitaminlardan b guruhi vitaminlari kalamushlarning o'sish ko'rsatgichlariga ijobiy ta'sir ko'rsatganligini ko'rdik. Ayniqsa 1-guruhdagi kalamushlarning tana massasi 6 haftalik ko'zatuv yakunida 12 – 15 % ga oshdi . Bu esa qo'shimchaning anabalitik va metobalitik faollikni kuchaytiruvchi xususiyatlari mavjudligini ifodalaydi

1-jadval

Dociostaurus maroccanus qo'shimchasining kalamushlar ko'rsatkichlariga ta'siri (M ± m) (n=8)

Ko'rsatkich	Nazorat guruhi	1-guruh	P-qiymat	2-guruh	3-guruh
Boshlang'ich tana massasi, g	180.2 ± 5.8	181.7 ± 6.1	p > 0.05	179.5 ± 4.9	182.0 ± 5.3
Yakuniy tana massasi, g	210.5 ± 7.3	241.8 ± 8.5	p < 0.01	235.2 ± 8.1	225.3 ± 7.9
Tana Massasi Indeksi, g/sm²	0.57 ± 0.02	0.63 ± 0.03	p < 0.05	0.60 ± 0.02	0.59 ± 0.02
Umumiy Oqsil Miqdori, g/l	12.82 ± 0.45	18.56 ± 0.62	p < 0.001	18.20 ± 0.58	14.55 ± 0.50

2-jadval

Dociostaurus maroccanus qo'shimchasining kalamushlarning biokimyoviy ko'rsatkichlariga ta'siri (M ± m) (n=8)

Ko'rsatkich	Nazorat guruhi	2-guruh	P- (2 va Nazorat)	3-guruh	P- (3 va Nazorat)
Glukoza, mmol/l	13.64 ± 0.85	18.60 ± 1.12 (yuqori)	p < 0.01	14.15 ± 0.90	p > 0.05
		11.76 ± 0.75 (past)	p < 0.05		
AST fermenti, U/l	1.66 ± 0.12	1.89 ± 0.15	p > 0.05	2.69 ± 0.20	p < 0.05
ALT fermenti, U/l	4.25 ± 0.30	2.94 ± 0.25	p < 0.001	4.70 ± 0.35	p > 0.05
Umumiy trigliseridlar, mmol/l	1.52 ± 0.10	1.35 ± 0.09	p > 0.05	1.58 ± 0.11	p > 0.05

Kalamushlardagi boshqa morfometrik ko'rsatgichlar, tana uzunligi, tana yuzasining ortishidagi ijobiy natijalar ham chigirtka oqsilining o'sish faktorlariga ijobiy ta'sir ko'rsatganini bildiradi.Xususan tana yuzasi 3 - guruh kalamushlarda 13,3 % ga oshganligi, undagi fiziologik ko'rsatgichlarning o'sganligini va hujayra bo'linishing yanada jaddalashganini ko'rsatadi. Bundan tashqari kalamushlarda tana masasi indeksining ham o'sganligi (nazoratda 0,57g/sm dan 0,63g/sm gacha) chigirtka qo'simchasi organizmdagi umumiy somatic o'sishga va mushaklar rivojlanishiga ijobiy ta'sir ko'rsatganligini ifodalaydi.

Chigirtkadan olingan oqsillar tarkibidagi biologik qiymati yuqori bo'lgan aminakislotalar, ayniqsa glukogen aminokislotalar – alanin, valin glutamin va boshqa aminokislotalar mitobalizimi tufayli qondagi qon metabolitik ko'rsatgichlari ham sezilarli darajada o'zgardi. Qondagi metobalitik ko'rsatgichlarning o'zgarishi tadqiq qilinganda, undagi glukoza miqdori nazorat guruhida 13,64 mmol/l bo'lgan bo'lsa, bu ko'rsatgich 1-guruhda 18,6 mmol/lgacha oshgan bo'lib bu esa glukoza sintezining jadallashganligini ko'rsatadi. Bu jarayonda aminokislotalar va buyrakda glyukoneogenez jarayoni kuchaytirganligi sababli glyukoza sintezining oshganligini ko'rishimiz mumkin. Aksincha 1-guruhda glukoza darajasi 11,76 mmol/l gacha pasayishi kuzatildi. Bunday pasayish sababi yuqori dozadagi oqsil qabul qilinganda ulardagi periferik to'qimalarda insulin sezuvchanligi oshganini ko'rsatadi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki chigirtka tarkibidagi oqsillar organizmdagi jigar, muskul va immun tizimi hujayralarida oqsil sintezini rag'batlantiruvchi anabolik jarayonlarni kuzchaytirishi aniqlandi. Chigirtka oqsili juda tez hazm bo'lish xususiyatiga ega bo'lganligi sababli, plazmadagi oqsil darajasini ko'tarishda samarali komponent hisoblanadi. Tajriba guruhidagi kalamushlarning nazorat guruhida oqsil miqdori 12,82 g/l bo'lsa, 1-guruhda bu ko'rsatgich 18.56 g/l gacha oshgan bo'lib, 2-guruhda bu ko'rsatgich 18.2 g/l ga yetganini ko'rishimiz mumkin. Bu natijalardan ko'rinadiki chigirtkalada mavjud bo'lgan to'liq tarkibli, barcha aminakislotalarni o'z ichiga oluvchi oqsillar hisobiga amalga oshgan.

Dociustaurus maroccanus chigirtkasi bilan oziqlantirilganda kalamushlarda metabolitik, gepatoprotektiv va immunomodulyator ta'sirlar ko'rsatdanligi aniqlangan. Kalamushlar qonidagi umimiy AST va ALT miqdori tahlil qilinganda, AST (aspartate aminotransferaza) fermenti darajasi 3-guruhda 2,69 U/l ni tashkil qilsa, 1-guruhda bu ko'rsatgich 1,89 U/l bo'lib nazorat guruhiga nisbatan 13,7 % oshganini ko'rsatgan . AST fermenti nafaqat jigar, balki skelet mushaklari, yurak va boshqa organlar to'qimalarida ham mavjud. Buning natijasida AST fermentining oshishi faqat jigar shikastlanishiga emas, balki metabolik faollik va transaminatsiya jarayonlarining faollashuviga ham bog'liq bo'lishi mumkin. Xulosa qilib aytganda , bu ferment darajasining oshishi metabolik moslashuvni bildiradi, zararli emas deb hisoblashimiz mumkin. ALT fermenti tekshirilganda 3-guruh kalamushlarida 4,65 U/l ni ko'rsatgan bo'lsa, 1-guruh kalamushlarda 2.94 U/l gacha kamayganligini ko'rsatadi. Bu natijalar nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada pasayganligini ko'rsatdi. ALT ferminti darajasining pasayishi ayniqsa 1-guruh kalamushlarda, jigar hujayralar-

da shikastlanish darajalarini pasayganini ko'rsatadi.

Xulosalar. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, Dociustaurus maroccanuc chigirtkasining oqsili yuqori hazm bo'luvchanlikka ega bo'lib, organism metabolizimini faollashtiradi va immun tizimini mustahkamlashda yordam beradi. Bundan tashqari *Dociustaurus maroccanus* bilan oziqlantirilganda laboratoriya hayvonlaridagi morfometrik ko'rsatkichlarida ham sezilarli rivojlanishlar kuzatilganligini ko'rdik. Eksperiment olib borilgan laboratoriya hayvonlarining tana massasi, tana uzunligi va ko'krak qafasi aylanasi nazorat guruhiga nisbatan ancha yuqori bo'lganligini ko'rdik. Bu ko'rilgan natijalar esa chigirtka qo'shimchasining yuqori biologik qiymatga ega oqsil manbai sifatida samaradorligini tasdiqlaydi. Xususan chigirtkaning oqsilga boy optimal aminokislotali tarkibi va yuqori hazm bo'lish darajasi hayvonlarning o'sish jadalligini sezilarli darajada oshirgan. Bu natijalar Rumbold va Schluter (2013), Payne va hammualliflari (2016), Yi va boshqalar (2013) olib borgan izlanishlar bilan mos keladi. Shuningdek, entomoproteinlar barqaror, ekologik toza va samarali oqsil manbai sifatida inson ovqatlanishida ham istiqbolli ekanligi tasdiqlanmoqda.

Ushbu maqola O'zMU, Biologiya va ekologiya fakulteti AL-9524115100 sonli "O'zbekistonda chigirtkalardan noan'anaviy oqsil hamda nutriyentlar olishning texnologiyasini ishlab chiqish" mavzusidagi amaliy loyiha tadqiqotlari doirasida tayyorlandi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Huis A. et al. Edible insects: future prospects for food and feed security. – 2013.

2. Rumpold B. A., Schlüter O. K. Nutritional composition and safety aspects of edible insects //Molecular nutrition & food research. – 2013. – T. 57. – №. 5. – C. 802-823.

3. Payne C. L. R. et al. Are edible insects more or less 'healthy'than commonly consumed meats? A comparison using two nutrient profiling models developed to combat over-and undernutrition //European journal of clinical nutrition. – 2016. – T. 70. – №. 3. – C. 285-291.

4. Bull C., Belobrajdic D., Hamzelou S., Jones D., Leifert W., Ponce-Reyes R., Terefe N. S., Williams G., Colgrave M. How Healthy Are Non-Traditional Dietary Proteins? The Effect of Diverse Protein Foods on Biomarkers of Human Health //Foods. – 2022. – T. 11. – № 4. – C. 528.

5. Tan Y. L., Tan F. A., Chye F. Y. Nutritional Properties of Selected Edible Insects //Biological & Life Sciences Forum. – 2024. – T. 40. – № 1. – C. 43.

6. Proteins and Amino Acids from Edible Insects for the Human Diet — A Review //Nutrients. – 2023. – T. 17. – № 7. – C. 1245.

7. Nutritional value and future potential of edible insects in food systems //Food Security and Agro-Processing. – 2025. – C. 9240130.

SUMMARY
THE EFFECT OF NON-TRADITIONAL NUTRIENT SOURCES ON PHYSIOLOGICAL INDICATORS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

Shirinboyeva Gularo Azimjon qizi, Akhmedova Gulsara Bahodir qizi, Zaripov Bakridin Zaripovich

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek
gulsara.akhmedova@inbox.ru

Keywords: *Dociostaurus maroccanus, non-traditional protein, integrative nutrition, physiology, metabolism, immunity.*

Food security and protein deficiency remain a global problem worldwide. In this study, we investigated the effect of incorporating *Dociostaurus maroccanus* locust protein into the diet of laboratory animals on the metabolic, hematological, immune, and antioxidant indicators of the organism. According to the results of the study, locust protein enhanced total protein biosynthesis, significantly reduced blood cholesterol levels, increased the number of erythrocytes and hemoglobin, and improvements in immune system activity were observed. The observation results confirm that *Dociostaurus maroccanus* locust is an effective and environmentally clean source with great potential for use in integrative nutrition.

РЕЗЮМЕ
ВЛИЯНИЕ НЕТРАДИЦИОННЫХ ИСТОЧНИКОВ НУТРИЕНТОВ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Ширинбоева Гуляро Азимжон кизи, Ахмедова Гулсара Баходир кизи, Зарипов Бакридин Зарипович

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
gulsara.akhmedova@inbox.ru

Ключевые слова: *Dociostaurus maroccanus, нетрадиционный белок, интегративное питание, физиология, метаболизм, иммунитет.*

Продовольственная безопасность и дефицит белка остаются глобальной проблемой во всем мире. В данном исследовании мы изучили влияние включения белка саранчи *Dociostaurus maroccanus* в рацион лабораторных животных на метаболические, гематологические, иммунные и антиоксидантные показатели организма. Согласно результатам проведенного исследования, белок саранчи усиливал общий биосинтез белка, значительно снижал уровень холестерина в крови, наблюдалось увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, а также улучшение активности иммунной системы. Результаты наблюдений подтверждают, что *Dociostaurus maroccanus* (саранча) является эффективным и экологически чистым источником, имеющим широкий потенциал для применения в интегративном питании.

УДК: 618.177-008.64:618.11-073.43

ХАЙЗ ЦИКЛИ ДАВРЛАРИ ГОРМОНАЛ ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ЭХОДОПЛЕРОМЕТРИК ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

Юлдашева Малика Абдураимовна, Шукуров Фархад Ишкулович, Исмаилова Шохиста Исхаковна

Тошкент давлат тиббиёт университети
prof.farxadshukurov@gmail.com

Калит сўзлар: *бепуштлик, гормонал дисфункция, менструал цикл, эхография, допплерометрия, RI, PI, репродуктив прогноз.*

Кириш. Бепуштлик репродуктив ёшдаги аёлларда энг кенг тарқалган муаммолардан бири ҳисобланади, унинг ярмидан кўпроғи гормонал ва овулятор дисфункциялар ҳиссасига тўғри келади. Менструал цикл фазаларидаги гормонал дисбаланс овуляция, фолликулогенез ва эндометрий рецептивлигига салбий таъсир кўрсатади.

Мақсад. Турли менструал цикл фазаларида гормонал дисфункция мавжуд бепушт аёлларда эхографик ва допплерометрик кўрсаткичларни ўрганиш ҳамда уларнинг ташхисий-прогностик аҳамиятини баҳолаш.

Методлар. 120 нафар аёл (90 нафар бепушт, 30 нафар назорат) тадқиқотга жалб этилди. Беморлар цикл фазаларидаги гормонал дисфункцияга кўра 3 гуруҳга бўлинди. Репродуктив гормонлар LC-MS/MS ва ECLIA усулларида баҳоланди. Трансвагинал УТТ орқали тухумдон ва эндометрий морфологияси аниқланди, RI ва PI допплер кўрсаткичлари ўлчанди. Статистик таҳлил ANOVA, Spearman корреляцияси ва ROC-анализ орқали амалга оширилди.

Натижалар. Фолликуляр фаза дисфункциясида тухумдон стромасида фиброз (73,3%) ва АФС <5 (70,0%) юқори аниқланди. Лютеин фаза дисфункциясида сариқ тана етишмовчилиги (70,0%) ва эндометрий гипоплазияси (60,0%) кўп учради. Допплер таҳлилда RI ва PI кўрсаткичлари барча бемор гуруҳларда назоратга нисбатан сезиларли юқори ($p<0,05$). ROC-анализда RI >0,68 ва PI >2,0 cut-off қийматлари репродуктив дисфункцияни прогнозлашда ишончли маркер сифатида қайд этилди.

Хулоса. Эхографик ва допплерометрик кўрсаткичлар менструал фазалардаги гормонал дисфункция билан боғлиқ бепуштлик ҳолатларини аниқ баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Улар индивидуал терапевтик тактика танлашда ишончли диагностик ва прогностик биомаркер ҳисобланади.

Кириш. Аёлларда бепуштлик репродуктив саломатлик соҳасида энг кенг тарқалган ва клиник аҳамиятга эга муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, репродуктив ёшдаги жуфтликларнинг тахминан

15–20%ида бепуштлик қайд этилади, шундан ярмидан кўпроғи гормонал ва овулятор дисфункциялар билан боғлиқ ҳолатлар ҳиссасига тўғри келади [1,2]. Менструал циклнинг турли фазаларидаги гормонал дисбаланс овуляция жараёни, фолликулогенез ва эндометрийнинг рецептивлигини бузади, бу эса эмбрион имплантацияси ва ҳомиладорликнинг амалга ошишига тўсқинлик қилади [3]. Хусусан, фолликуляр фаза гормонал дисфункцияси фолликул ривожланишининг тўхтаб қолишига, овулятор фаза дисфункцияси доминант фолликул шаклланмаслигига, лютеин фаза дисфункцияси эса прогестерон етишмовчилиги ва сариқ тана функциясининг етарсизлигига олиб келади [4,5].

Бепуштликнинг гормонал турларини аниқлашда стандарт гормонал таҳлиллар (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, АМГ) кенг қўлланилади. Бироқ уларнинг натижалари фақат эндокрин ўзгаришларни ифодалайди ва овулятор жараёнларнинг морфофункционал жиҳатларини тўлиқ баҳолаш имконини бермайди [6]. Шу боис охирги йилларда эхографик ва допплерометрик текширувлар репродуктив тизим патологияларини аниқлашда муҳим ўрин эгаллай бошлади [7,8].

Трансвагинал ультратовуш (ТВУТ) тухумдонлар ва эндометрийнинг морфологик ҳолатини аниқлашда юқори сезгирликка эга бўлиб, фолликуллар ривожланиши, доминант фолликул ва сариқ тана шаклланиши каби жараёнларни визуал баҳолаш имконини яратади [9]. Допплерография эса тухумдон ва бачадон артерияларидаги қон айланиш ҳолатини баҳолаш орқали фолликулогенез ва эндометриал рецептивликка таъсир этувчи гемодинамик параметрларни аниқлашга хизмат қилади [10-13].

Эндометриал ва овариал қон айланишдаги ўзгаришлар (RI ва PI кўрсаткичлари) фолликул ҳажми, эндометрий қалинлиги ва рецептивлик билан яқин боғлиқ эканлиги илмий тадқиқотларда тасдиқланган [14-16]. Шунингдек, RI >0,68 ва PI >2,0 каби критик чегара қийматлари имплантациянинг амалга ошмаслиги ва ЭКУ протоколларида паст самарадорлик билан узвий боғлиқлиги кўрсатилган [17-20].

Шу сабабли, менструал цикл фазаларидаги гормонал дисфункция билан боғлиқ эхографик ва допплерометрик ўзгаришларни ўрганиш, уларнинг бепуштлик патогенези ва клиник прогноздаги аҳамиятини аниқлаш долзарб илмий ва амалий вазифа ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади турли менструал фаза гормонал дисфункцияси мавжуд бепушт аёлларда эхографик ва допплерометрик кўрсаткичларнинг хусусиятларини ўрганиш ҳамда уларнинг ташхисий ва прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот материали ва усуллари. Тадқиқотга жами 120 нафар 18–40 ёшдаги репродуктив ёшдаги аёллар киритилди. Барча иштирокчилар клиник ва лаборатор скринингдан ўтказилди ҳамда белгиланган мезонлар асосида гуруҳларга ажратилди. Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида репродуктив ёшда бўлиш, камида 12 ой давомида ҳомиладорлик рўй бермаган ҳолда бепуштлик ташхиси қўйилган бўлиши, менструал циклнинг турли фазаларида гормонал дисфункция белгилари аниқланганлиги ҳамда иштирокчиларнинг ёзма равишда розилиги талаб этил-

ди. Киритмаслик мезонлари сифатида туғма генитал аномалиялар, бачадон найлари ёки эркак факторига боғлиқ бепуштлик ҳолатлари, эндометриоз ва миома каби аниқланган гинекологик касалликлар, эндокрин патологиялардан захарли зоб ёки қандли диабет, шунингдек, сўнгги 6 ойда гормонал терапия қабул қилган ҳолатлар инобатга олинди. Шу асосда беморлар менструал цикл фазаларидаги гормонал дисфункция турига кўра учта асосий гуруҳга ажратилди: I-гуруҳни фолликуляр фаза гормонал дисфункцияси мавжуд 30 нафар бепушт аёллар, II-гуруҳни овулятор фаза гормонал дисфункцияси мавжуд 30 нафар бепушт аёллар, III-гуруҳни лютеин фаза гормонал дисфункцияси мавжуд 30 нафар бепушт аёллар ташкил этди, шу билан бирга таққослаш гуруҳи сифатида 30 нафар клиник ва гормонал жиҳатдан соғлом, ҳомиладорлик тажрибасига эга аёллар киритилди.

Барча иштирокчиларда асосий репродуктив гормонлар (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, АМГ) ҳамда уларнинг айрим метаболитлари даражалари баҳоланди. Таҳлиллар юқори сезгирликка эга суюқлик хроматографияси–тандем масс-спектрометрия (LC-MS/MS) усули ва электрохемилюминесцент иммунанализ (ECLIA, Cobas e411, Roche Diagnostics) орқали амалга оширилди. Трансвагинал ультратовуш текшируви (ТВУТ, Voluson E8, GE Healthcare) орқали тухумдон ва эндометрийнинг морфофункционал ҳолати баҳоланди: антрал фолликуллар сони (АФС) ва эндометрий қалинлиги стандарт протокол асосида аниқланди. Бачадон ва тухумдон артерияларидаги қон айланиши ҳолати допплерография орқали баҳоланди, асосий кўрсаткичлар сифатида қаршилик индекси (RI) ва пульсация индекси (PI) ўлчанди.

Статистик таҳлил SPSS 26.0 дастурида олиб борилди. Гуруҳлараро фарқларни баҳолаш учун бир йўналишли дисперсион таҳлил (ANOVA) қўлланилди, ўзгарувчилар ўртасидаги боғлиқлик Spearman корреляцияси орқали баҳоланди, прогностик аҳамиятга эга кўрсаткичлар ROC-анализ ва AUC ҳисоблаш орқали баҳоланди. Барча статистик натижалар $p<0,05$ бўлганда ишончли деб ҳисобланди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг мухокамаси. Тадқиқотда трансвагинал ультратовуш (ТВУТ) ва доплерография усуллари орқали тухумдонлар ва эндометрийнинг морфофункционал ҳолати, шунингдек, бачадон ва тухумдон артерияларидаги қон айланиши параметрлари баҳоланди. Ультратовуш текширувлари хайз циклининг 2–3, 12–14 ва 21–23 кунларида стандарт протоколга мувофиқ ўтказилди. Бу текширувлар орқали тухумдон паренхимаси, фолликулалар ривожланиш, доминант фолликул шаклланиши ва сариқ тана фаолияти каби эхоструктуралар баҳоланди.

Тадқиқот натижаларига кўра, эхографик кўрсаткичлар барча гуруҳларда аниқ фарқ билан қайд этилди. I-гуруҳдаги аёлларнинг 73,3±8,0%ида (22 нафар) тухумдон стромасида фиброз ва гипоэхоген ўзгаришлар кузатилган бўлиб, бу кўрсаткич II-гуруҳда 33,3±8,6% (10 нафар), III-гуруҳда 26,7±8,0% (8 нафар), таққослаш гуруҳида эса атиги 6,7±3,6% (2 нафар) ни ташкил этди ($p<0,01$). Бу ўзгаришлар тухумдон захираси пасайган аёлларда кўпроқ учраши ва овариал тўқиманинг трофик функцияси бузилганлигидан далолат беради.

Антрал фолликулалар сони (АФС) <5 бўлган ҳолатлар ҳам I-гуруҳда энг юқори аниқланди: 21 нафар беморда (70,0±8,3%) АФС 5 тадан кам, II-гуруҳда — 12 нафар (40,0±8,8%), III-гуруҳда — 9 нафар (30,0±8,0%), таққослаш гуруҳида эса бор-йўғи 3 нафар (10,0±5,4%) аёлда кузатилди (p<0,05). Бу кўрсаткич тухумдон захираси пасайиши билан бевосита боғлиқ бўлиб, беморларда репродуктив прогнознинг ёмонлашганидан далолат беради.

Доминант фолликул шаклланиши ҳам бемор гуруҳларда анча паст эканлиги қайд этилди: I-гуруҳда 9 нафар (30,0±8,0%), II-гуруҳда 6 нафар (20,0±7,3%), III-гуруҳда 11 нафар (36,7±8,6%) аёлда 12–14 кунлик циклда доминант фолликул аниқланди. Ҳолбуки, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич анча юқори бўлиб, 25 нафар (83,3±6,6%) аёлда доминант фолликул кузатилди (p<0,001). Бу ҳолат бемор гуруҳларда овулятор фаоллик ва тухум ҳужайра етилишининг кескин пасайганини кўрсатади.

Лютеин фазага хос бўлган сариқ тана етишмовчилиги эса III-гуруҳда энг кўп қайд этилди: 21 нафар беморда (70,0±8,3%) сариқ тана фаолияти етарсиз бўлган, II-гуруҳда — 9 нафар (30,0±8,0%), I-гуруҳда — 7 нафар (23,3±7,3%) ва таққослаш гуруҳида — 2 нафар (6,7±3,6%) аёлда ушбу ҳолат кузатилди (p<0,001). Бу маълумотлар лютеин фаза дисфункцияси ва прогестерон етишмовчилиги билан боғлиқ патологияларнинг кўпайишини тасдиқлайди.

Эндометрий гипоплазияси, яъни эндометрий қалинлигининг физиологик меъёрдан пасайиши, III-гуруҳда 18 нафар (60,0±8,9%), II-гуруҳда 13 нафар (43,3±8,8%), I-гуруҳда 10 нафар (33,3±8,6%), таққослаш гуруҳида эса бор-йўғи 3 нафар (10,0±5,4%) аёлда қайд этилди (p<0,05). Бу ҳолат имплантация жараёнига салбий таъсир кўрсатадиган муҳим эхографик ўзгариш ҳисобланади (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқотга киритилган аёлларда эхографик кўрсаткичлар (±SE)

Кўрсаткичлар	I-**гуруҳ**, n=30	II-**гуруҳ**, n=30	III-**гуруҳ**, n=30	**Таққослаш гуруҳи**, n=30	p
Строма фибрози ва гипоэхогенлиги	22 (73,3±8,0%)	10 (33,3±8,6%)	8 (26,7±8,0%)	2 (6,7±3,6%)	p<0,01
АФС < 5 та	21 (70,0±8,3%)	12 (40,0±8,8%)	9 (30,0±8,0%)	3 (10,0±5,4%)	p<0,05
Доминант фолликул (12–14 кун)	9 (30,0±8,0%)	6 (20,0±7,3%)	11 (36,7±8,6%)	25 (83,3±6,6%)	p<0,001
Сариқ тана етишмовчилиги (21–23 кун)	7 (23,3±7,3%)	9 (30,0±8,0%)	21 (70,0±8,3%)	2 (6,7±3,6%)	p<0,001
Эндометрий гипоплазияси	10 (33,3±8,6%)	13 (43,3±8,8%)	18 (60,0±8,9%)	3 (10,0±5,4%)	p<0,05

Шу тариқа, эхографик текширув натижалари шундан далолат берадики, хайз цикл фазаларида гормонал дисфункция мавжуд бепушт аёлларда тухумдон ва эндометрийнинг морфофункционал кўрсаткичлари аниқ ва аҳамиятли даражада бузилган бўлади. Айниқса, тухумдон стромасида фиброз ва гипоэхогенлик, АФС <5, доминант фолликул шаклланмаслиги, сариқ тана етишмовчилиги ва эндометрий гипоплазияси аёлларда репродуктив прогнозни ёмонлаштирадиган асосий эхографик маркерлар ҳисобланади. Бу кўрсаткичларнинг юқори аниқланиши уларни клиник-диагностик алгоритмга киритиш ва индивидуаллаштирилган даволаш тактикасига йўналтириш учун муҳим илмий асос бўлиб хизмат қилади. Таққослаш гуруҳида барча кўрсаткичлар физиологик доирада сақланган бўлиб, патологик эхографик ўзгаришлар қайд этилмади. Бу ҳолатлар бепуштликка олиб келувчи гормонал дисфункцияларда эхоструктуралар даражасида ҳам аниқ ўзгаришлар юзага келишини тасдиқлайди.

Шу билан, хайз циклининг турли фазаларидаги гормонал дисфункциялар эхографик параметрларда турлича акс этди. Айниқса, фолликуляр фаза дисфункциясида тухумдон захирасиннинг камайиши ва строма фиброзлари, лютеин фаза дисфункциясида эса сариқ тана фаолиятининг бузилиши бепуштликнинг эхографик намоён бўлишида аҳамиятга эга омиллар сифатида қайд этилди. Ушбу кўрсаткичлар клиник ташхислаш ва индивидуал терапевтик ёндашувни белгилашда муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқотда иштирок этган аёлларда эндометрий қалинлиги овулятор фаза (менструал циклнинг 12–14 кунлари)да эхографик усулда аниқланди. Бу вақтда эндометрий рецептивлиги ва унинг перфузия ҳолати репродуктив функция ва эмбрион имплантацияси учун энг муҳим маркерлардан бири ҳисобланади. Овулятор фазада эндометрий физиологик ҳолатда максимал қалинликка эришиб, тўқималарнинг васкуляризацияси ва секреция фаоллиги орқали имплантация учун қулай муҳит ҳосил қилади.

Таҳлил натижаларига кўра, I-гуруҳ аёлларида эндометрий қалинлиги ўртача 6,7±0,5 мм ни ташкил этди. Бу кўрсаткич физиологик меъёрдан анча паст бўлиб, эндометрий рецептивлик қобилияти ва трофикасининг етарли эмаслигидан далолат беради. II-гуруҳда эндометрий қалинлиги бироз юқори бўлиб, ўртача 7,1±0,4 мм ни ташкил қилди, аммо бу кўрсаткич ҳам цикл фазасининг талабларига кўра қониқарли эмас. III-гуруҳда эса эндометрий қалинлиги 6,9±0,3 мм бўлиб, бу ҳам физиологик меъёрдан паст ҳисобланади. Таққослаш гуруҳидаги соғлом аёлларда эса эндометрий қалинлиги аниқ фарқ билан юқори – ўртача 9,1±0,4 мм ($p<0,01$) бўлган. Бу маълумотлар эндометриал рецептивлик ва имплантация учун қулай муҳитнинг бемор гуруҳларда кескин пасайганини тасдиқлайди.

Батафсил таҳлил шуни кўрсатдики, эндометрий қалинлиги <7 мм бўлган ҳолатлар асосан I-гуруҳда (18 нафар, 60,0%) ва III-гуруҳда (16 нафар, 53,3%) аниқланган бўлиб, бу аёлларда рецептивлик сезиларли даражада пасайган ва потенциал имплантация нуқсонлари хавфи юқори. II-гуруҳда бундай ҳолат анча кам қайд этилган. Айтиш жоизки, таққослаш гуруҳида эндометрий қалинлиги <7 мм бўл-

ган аёллар умуман кузатилмади (χ^2, p<0,001). Бу ҳолат беморларда эстроген ва/ёки прогестерон етишмаслиги, трофик ўзгаришлар, локал микроциркуляция ва перфузиянинг бузилиши билан изоҳланади.

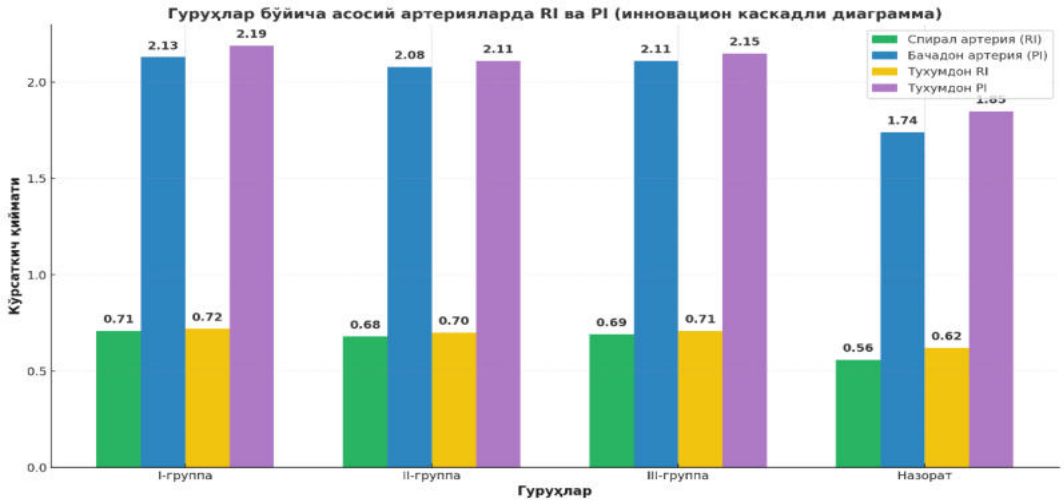
Қалинлик 7 мм дан паст бўлган ҳолларда эса, айниқса такрорий ЭКУ цикларида, ҳомиладорликнинг амалга ошмаслиги ва биохимик имплантация нуқсонлари эҳтимоли ошади. Бундан ташқари, эндометрийнинг рецептив тўқима сифатидаги ҳолатини нафақат қалинлик, балки унинг эхоструктураси, васкуляризацияси ва допплер кўрсаткичлари ҳам баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Шундай қилиб, эхографик тадқиқотлар натижалари, эндометрий қалинлиги ва рецептивлиги аёлларда фертиллик ва имплантация самарадорлигининг асосий биомаркери бўлиб, комплекс баҳолаш ва индивидуал терапия учун муҳим аҳамиятга эга эканини исботлади.

Тадқиқотга киритилган барча аёлларда тухумдон ва бачадон тўқималаридаги қон айланиш ҳолати эхографик ва допплерометрия усулларида баҳоланди. Асосий допплерометрик параметрлар сифатида спирал артериялардаги қаршилик индекси (RI – resistance index) ва бачадон, тухумдон артерияларидаги пульсация индекси (PI – pulsatility index) ўлчанди. Бу кўрсаткичлар тўқималарнинг перфузияси, микроциркуляция даражаси ҳамда имплантация ва овуляция жараёнидаги гемодинамик муҳитни холис баҳолашга имконият яратади.

Таҳлил натижаларига кўра, спирал артериялардаги RI I-гуруҳда 0,71±0,03, II-гуруҳда 0,68±0,02, III-гуруҳда 0,69±0,03, таққослаш гуруҳида эса 0,56±0,02 ни ташкил этди (p<0,01). Яъни, бепушт аёлларда эндометриал перфузияда қаршилик индекси физиологик меъёрдан анча юқори. Эндометриал RI>0,68 бўлган ҳолатлар I-гуруҳда 23 нафар (76,7%), II-гуруҳда 20 нафар (66,7%), III-гуруҳда 21 нафар (70,0%) аёлда қайд этилган бўлиб, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич атиги 4 нафар (13,3%) ни ташкил этди (χ^2, p<0,001). Бу натижалар, эндометриал тўқимада қон айланиш ва микроциркуляция сезиларли даражада пасайганлигини, шу билан бирга, имплантация жараёнида трофик ва васкуляр етишмовчилик ривожланишини кўрсатади.

Бачадон артерияларидаги PI I-гуруҳда 2,13±0,11, II-гуруҳда 2,08±0,09, III-гуруҳда 2,11±0,10, таққослаш гуруҳида эса 1,74±0,07 (p<0,05) бўлди. Бачадон артерияларидаги PI кўрсаткичининг ошиши тўқималардаги микроциркуляциянинг пасайганидан, қон айланишдаги резистентликнинг ошганидан далолат беради. Шу билан бирга, тухумдон стромасидаги RI I-гуруҳда 0,72±0,04, II-гуруҳда 0,70±0,03, III-гуруҳда 0,71±0,03, таққослаш гуруҳида эса 0,62±0,02 (p<0,05) ни ташкил этди. Бу эса тухумдон паренхимасида ҳам трофик ўзгаришлар, перфузия камайиши ва функционал захиранинг пасайишига ишора қилади.

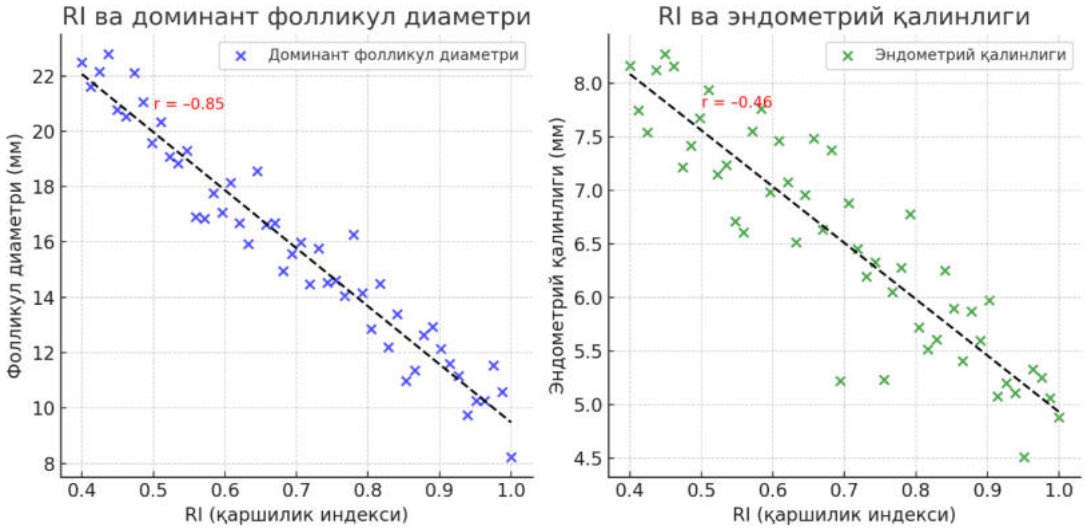
Тухумдон артерияларидаги PI кўрсаткичи ҳам бепуштлик гуруҳларида юқори: I-гуруҳда 2,19±0,13, II-гуруҳда 2,11±0,12, III-гуруҳда 2,15±0,12, таққослаш гуруҳида 1,85±0,09 (p<0,05). Бу кўрсаткич овариал тўқимадаги микроциркуляция, овуляцияга тайёрлик ва строманинг функционал ҳолатини ифода этади (2-расм).



2-расм. **Тадқиқотга киритилган аёлларда допплерометрик кўрсаткичлар**

Бепуштлик аёлларда юқори PI ва RI кўрсаткичлари тухумдон ва эндометрийнинг гипоперфузия ҳолатига олиб келади, бу эса ўз навбатида фолликула ривожланишининг бузилиши, овуляция самарадорлигининг камайиши ва эндометриал рецептивликнинг пасайишига сабаб бўлади.

Мультипараметрик корреляция таҳлили натижаларига кўра, спирал артериялардаги қаршилик индекси (RI) овуляция маркерлари билан яққол ва ишончли тескари боғлиқликка эга эканлиги аниқланди. Хусусан, доминант фолликул диаметри билан RI ўртасида кучли тескари корреляция кузатилди (r = –0,85), яъни RI кўрсаткичи ошиб бориши билан фолликул диаметри сезиларли даражада кичрайган. Шунингдек, эндометрий қалинлиги ва RI ўртасида ҳам ўртача кучли тескари боғлиқлик қайд этилди (r = –0,46): RI юқори бўлган беморларда эндометрий қалинлиги ҳам паст бўлган. Бу натижалар статистик жиҳатдан ишончли ҳисобланди (p<0,01) (3-расм).



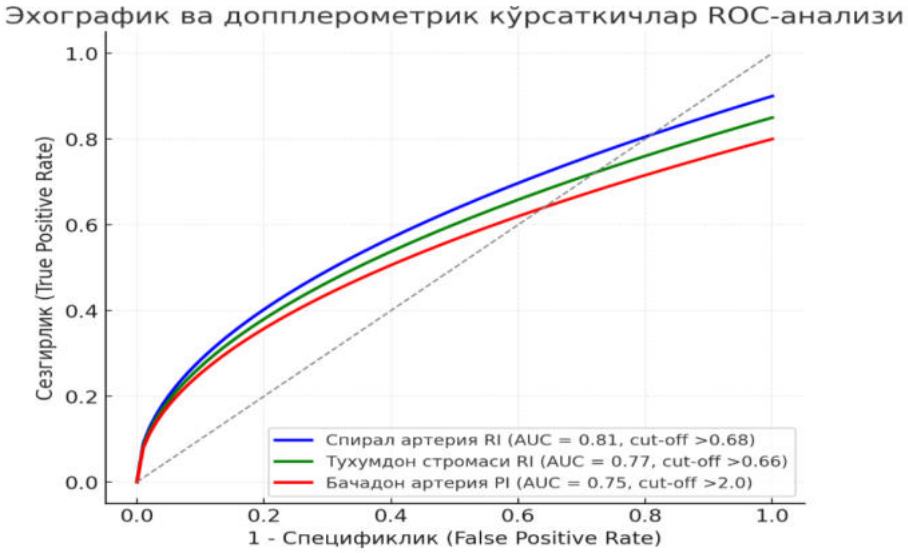
3-расм. **Тадқиқотга киритилган аёлларда допплерометрик кўрсаткичларининг эхографик кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлиги**

Олинган маълумотлар, спирал артериялардаги қаршиликнинг ошиб бориши тухумдон фолликулларининг ўсиш суръатини ва эндометрийнинг рецептив қалинлигини салбий томонга ўзгартиришини тасдиқлайди. Яъни, RI юқори бўлган ҳолатларда фолликулогенез ва эндометриал пролиферация самарадорлиги пасаяди, бу эса аёлларда овуляция ва имплантация жараёнига тўғридан-тўғри таъсир қилади.

Хусусан, RI кўрсаткичи ошиб бориши билан доминант фолликул диаметри ва эндометрий қалинлиги қисқаради. Бу, ўз навбатида, бепуштлик патогенези ва репродуктив функцияни индивидуал баҳолашда допплерометрик биомаркерларни қўллаш муҳим эканлигини яна бир бор исботлайди. Бу маълумотлар, айниқса, бепуштлик билан боғлиқ индивидуал тактика ва прогностик моделлар ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқотда эхографик ва допплерометрик кўрсаткичларнинг индивидуал ташхислаш ва прогнозлашдаги аҳамиятини баҳолаш учун ROC-анализ ўтказилди. Унга кўра, эндометриал перфузияни баҳоловчи спирал артериялардаги қаршилик индекси (RI) учун оптимал cut-off қиймат >0,68 деб топилди (AUC = 0,81) ва ушбу кўрсаткич гипоперфузия, рецептивликнинг пасайиши ҳамда имплантация самарадорлигининг пасайишида асосий диагностик маркер ҳисобланади. Тухумдон стромасидаги RI учун >0,66 қиймати индивидуал прогнозлашда юқори сезгирлик (78%) ва спецификлик (74%) намоён қилди (AUC = 0,77) ва тухумдон захираси ҳамда фолликула ривожланишини аниқлашда ишончли биомаркер бўлади. Бачадон артерияларидаги PI кўрсаткичи бўйича энг аҳамиятли cut-off қиймат >2,0 деб топилди (AUC = 0,75); ушбу меъёрдан юқори бўлган беморларда тухумдон ва эндометрий тўқималарининг микроциркуляцияси пасайган ва овулятор фаоллик ҳамда рецептивлик кўрсаткичлари қониқарсиз бўлгани аниқланди. Тухумдон артерияларидаги PI учун ҳам >2,0 қиймати фартилликни прогнозлашда муҳим рол ўйнайди: бу қийматдан юқори бўлган аёлларда овулятор фаоллик ва клиник ҳомиладорлик имконияти сезиларли даражада паст эканлиги ROC-анализ орқали тасдиқланди. Ушбу индивидуал cut-off қийматлар ҳар бир бемор учун репродуктив дисфункцияларни аниқлаш ва самарали даволаш тактикаси танлашда ишончли илмий асос бўлади (3-расм).

Хулоса қилиб айтганда, хайз циклининг барча фазаларидаги гормонал дисфункция фонида бепушт аёлларда эхографик ва допплерометрия кўрсаткичларининг аҳамиятли ўзгариши перфузиянинг етарли эмаслиги, репродуктив функциянинг бузилиши ва имплантация самарадорлигининг пасайиши билан боғлиқ эканлиги илмий жиҳатдан асосланди. Спирал артерияларда RI, бачадон ва тухумдон артерияларда PI кўрсаткичлари репродуктив ёшдаги аёлларда бепуштликни ташхислаш ва прогнозлашда эхографик ва гемодинамик биомаркерлар сифатида қўлланилиши мумкин.



3-расм. **Эходопплерометрик кўрсаткичларининг диагностик аҳамиятини ROC анализи**

Турли менструал фаза гормонал дисфункцияси мавжуд бепушт аёлларда эхографик ва доплерометрик ўзгаришлар алоҳида дифференциал клиник аҳамиятга эга бўлиб, тухумдон ва эндометрий функциясини баҳолашда комплекс визуал усулларнинг қўлланилиши патогенетик боғлиқликларни аниқлаш ва индивидуаллаштирилган даволаш тактикаларини танлашда муҳим ўрин тутади.

Хулоса. Ушбу тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, менструал циклнинг турли фазаларида гормонал дисфункция мавжуд бепушт аёлларда тухумдон ва эндометрийнинг морфофункционал ҳолати ҳамда қон айланиши кўрсаткичлари сезиларли даражада бузилган. Эхографик текширувлар фолликуляр фаза дисфункциясида тухумдон захирасининг пасайиши ва строма фиброзлари, овулятор фазада доминант фолликул шаклланишининг кескин камайиши, лютеин фазада эса сариқ тана етишмовчилиги ва эндометрий гипоплазияси каби клиник жиҳатдан муҳим аломатларни аниқлади. Допплерометрик таҳлиллар эндометриал ва овариал қон айланишдаги қаршилик индекси (RI) ҳамда пульсация индекси (PI)нинг юқорилаши гипоперфузия, эндометриал рецептивликнинг пасайиши ва овулятор фаолликнинг камайиши билан яқин боғлиқлигини кўрсатди. Корреляцион таҳлил RIнинг доминант фолликул диаметри ва эндометрий қалинлиги билан кучли тескари боғлиқлигини тасдиқлади.

ROC-анализ асосида аниқланган cut-off қийматлар (RI >0,68 эндометриал перфузия учун, RI >0,66 тухумдон стромаси учун, PI >2,0 бачадон ва тухумдон артериялари учун) репродуктив дисфункцияларни аниқлашда ишончли биомаркер сифатида илмий аҳамиятга эга экани исботланди. Ушбу кўрсаткичлар сезгирлик ва спецификликнинг юқори даражаси билан ажралиб турди ҳамда клиник прогноз ва даволаш тактикаси танлашда самарали қўлланилиши мумкин. Шу тариқа, эхографик ва допплерометрик кўрсаткичлар турли менструал фазалардаги гормонал дисфункция билан боғлиқ бепуштлик ҳолатлари-

ни комплекс баҳолаш, патогенетик механизмларни чуқурроқ англаш ва индивидуал терапевтик ёндашувни шакллантиришда муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Женское бесплодие: диагностика проблемы и пути преодоления. *Охрана материнства и детства*. 2019;1(33):42–47.
2. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):706–719.
3. Бурдули А.Г., Сухова Ю.В., Ведихина И.А. Фолликулярная жидкость и исходы программ ВРТ. *Гинекология*. 2019;21(6):36–40.
4. Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А. Роль системной терапии при бесплодии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):6–16.
5. Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Главнова О.Б. Метаболомика у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):27–32.
6. Гависова А.А., Шевцова М.А., Львова П.О. Аминокислотный профиль при сниженном овариальном резерве. *Вестник РГМУ*. 2024;(2):56–63.
7. Конкина А.В., Бликян Л.А., Алейникова Д.Э. Иммунологическое тестирование при женском бесплодии: современный взгляд. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(4):547–562.
8. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. 2-е изд. М.: *МЕДпресс-информ*; 2014.
9. Урюпина К.В., Куценко И.И., Кравцова Е.И. Эндометриальный фактор бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(6):149–163.
10. Фортыгина Ю.А., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С. Сравнительный анализ липидного профиля крови и фолликулярной жидкости у женщин при ВРТ. *Акушерство и гинекология*. 2024;(4):93–102.
11. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49.
12. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA*. 2021;326:65–76.
13. Bracewell-Milnes T, Saso S, Abdalla H, et al. Metabolomics as a tool to identify biomarkers in reproductive medicine: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23:723–736.
14. de la Barca JMC, Boueilh T, Simard G, et al. Targeted metabolomics in follicular fluid of patients with diminished ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2017; 32:2269–2278.
15. Doğan B, Karaer A, Tuncay G, et al. NMR metabolomics of follicular fluid in advanced maternal age. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:321–330.
16. Gao J, Xiao Y. Metabolomics and its applications in assisted reproductive technology. *IET Nanobiotechnol*. 2023;17:399–405.
17. Li J, Zhang Z, Wei Y, et al. Metabonomic analysis of follicular fluid in diminished ovarian reserve. *Front Endocrinol*. 2023;14:1132621.
18. Lazzarino G, Pallisco R, Bilotta

G, et al. Altered follicular fluid metabolic pattern and IVF outcomes. *Int J Mol Sci*. 2021;22:8735.

19. Siristatidis C, Dafopoulos K, Papapanou M, et al. Why has metabolomics not improved ART outcomes? *Diagnostics*. 2021;11:1602.

20. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.

РЕЗЮМЕ
ЭХОДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ С ГОРМОНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ФАЗ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Юлдашева Малика Абдураимовна., Шукуров Фархад Ишкулович., Исмаилова Шохиста Исхаковна

Ташкентский государственный медицинский университет
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ключевые слова: *бесплодие, гормональная дисфункция, менструальный цикл, эхография, допплерометрия, RI, PI, репродуктивный прогноз.*

Бесплодие является одной из наиболее распространённых проблем у женщин репродуктивного возраста, причём более 50% случаев связано с гормональными и овуляторными дисфункциями. Гормональный дисбаланс в различных фазах менструального цикла нарушает овуляцию, фолликулогенез и рецептивность эндометрия.

Изучить эхографические и допплерометрические показатели у женщин с бесплодием, ассоциированным с гормональной дисфункцией фаз менструального цикла, и оценить их диагностико-прогностическую значимость.

Обследовано 120 женщин (90 бесплодных, 30 здоровых в контроле). Пациентки распределены на 3 группы в зависимости от типа гормональной дисфункции. Репродуктивные гормоны исследовались методами LC-MS/MS и ECLIA. Морфофункциональное состояние яичников и эндометрия оценивалось трансвагинальным УЗИ, показатели RI и PI — допплерографией. Статистический анализ включал ANOVA, корреляцию Спирмена и ROC-анализ.

У женщин с дисфункцией фолликулярной фазы чаще выявлялись фиброз стромы (73,3%) и АФС <5 (70,0%). При лютеиновой дисфункции преобладала недостаточность жёлтого тела (70,0%) и гипоплазия эндометрия (60,0%). RI и PI были достоверно выше у пациенток по сравнению с контролем ($p<0,05$). ROC-анализ определил критические значения RI >0,68 и PI >2,0 как надёжные биомаркеры нарушений репродуктивной функции.

Эхографические и допплерометрические показатели имеют высокую диагностическую и прогностическую значимость при бесплодии, связанном с гормональными дисфункциями фаз цикла, и могут быть использованы для индивидуализации тактики лечения.

SUMMARY
ECHODOPPLEROMETRIC STUDY IN INFERTILE WOMEN WITH HORMONAL DYSFUNCTION OF MENSTRUAL CYCLE PHASES

Yuldasheva Malika Abdurayimovna, Shukurov Farhad Ishkulovich, Ismailova Shokhista Iskhakovna

Tashkent State Medical University
prof.farxadshukurov@gmail.com

Keywords: *infertility, hormonal dysfunction, menstrual cycle, ultrasonography, Doppler, RI, PI, reproductive prognosis.*

Infertility remains one of the most prevalent reproductive health problems in women of reproductive age, with more than half of cases attributed to hormonal and ovulatory dysfunction. Hormonal imbalance across different menstrual phases disrupts ovulation, folliculogenesis, and endometrial receptivity. To investigate echographic and Doppler parameters in infertile women with phase-specific hormonal dysfunction of the menstrual cycle and to evaluate their diagnostic and prognostic significance.

A total of 120 women (90 infertile, 30 healthy controls) were enrolled. Patients were divided into 3 groups based on the type of hormonal dysfunction. Reproductive hormones were assessed by LC-MS/MS and ECLIA. Morphology of the ovaries and endometrium was evaluated via transvaginal ultrasound, while uterine and ovarian blood flow parameters (RI, PI) were measured by Doppler sonography. Statistical analysis included ANOVA, Spearman correlation, and ROC analysis.

Follicular phase dysfunction was associated with stromal fibrosis (73.3%) and low AFC (<5, 70.0%). Luteal phase dysfunction was characterized by corpus luteum insufficiency (70.0%) and endometrial hypoplasia (60.0%). RI and PI values were significantly higher in infertile groups compared to controls ($p<0.05$). ROC analysis revealed cut-off values of RI >0.68 and PI >2.0 as reliable biomarkers of impaired reproductive outcomes.

Echographic and Doppler parameters provide valuable diagnostic and prognostic insights in infertility associated with menstrual phase–specific hormonal dysfunction and can guide individualized treatment strategies.

УДК 643.082.54:637.027.17

ПРИРОДА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

[1]Қойилова Меҳринисо Джураевна,
[2]Абсаматова Мадина Хусанбаевна

[1]Бухоро давлат педагогика институти,
[2]Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
mexrinisoqoilova@mail.com

Ключевые слова: *Коррекция, биостимулятор, иммунокорректор, молодняк, тканевые препараты, лимфоциты.*

Актуальность. Иммуностимуляторы — это модуляторы в традиционном, наиболее распространенном понимании. Медикаменты такого характера укрепляют иммунитет (если говорить проще), однако интенсивность действия индивидуальная и зависит от состояния здоровья. Обе категории препаратов воздействуют на состояние иммунитета пациента. Известно, что препараты из сырья животного происхождения (иммуностимуляторы) оказывают, прежде всего, общее действие на организм и затем на этом фоне происходит избирательное преимущественное влияние на их соответствующие органы и системы. Доминирующее положение в единой нейрогуморальной регуляции занимает нервная система. Она постоянно координирует процессы обмена веществ, интеграцию жизнедеятельности организма как единого целого и его связь с внешней средой. Между микро и макроэлементами, а также другими биологически активными веществами в животном организме существует тесная взаимосвязь. Учитывая это свойство, многие биологически активные вещества нашли применение в приготовлении лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и терапии многих заболеваний животных и птицы. Белки оказывают наиболее сильное влияние на активную мезенхиму, а состояние активной мезенхимы вызывает ответную реакцию со стороны центральной нервной системы как следствие, нормализуются процессы обмена веществ в тех системах организма, где они были нарушены.

Такого рода влияние на обмен веществ проявляется наиболее ярко от малых доз иммуностимуляторов. В больших дозах введенный белок может нарушить рефлекторную связь процессов обмена веществ с ЦНС, и вместо терапевтического, профилактического или стимулирующего эффекта может быть неблагоприятное действие. Анализ данных о применении тканевых препаратов показывает, что активное влияние действующих начал продолжается около месяца, а иногда несколько дольше. Так как влияние действующих начал умеренное, то обычно и не отмечается токси-

ческого действия их даже у молодых и слабых животных, однако избыточное их количество неблагоприятно отразится на животных.

Биогенные стимуляторы используют для стимуляции роста и усилению откорма слабых и переболевших животных и птиц, а также для ускорения яйценосентности кур. Тканевую суспензию (экстракт) применяют подкожно или внутримышечно один раз в 7, 15 или 30 дней, в течение 2–4 месяцев или орально (сухой препарат и фарш) ежедневно в течение всего периода откорма. Действие тканевых препаратов особенно отчетливо может быть выражено, если организм находится в неблагоприятных условиях (различные заболевания, плохие условия содержания животных, неблагоприятные климатические, сезонные условия и т. д.). Это выражается как в повышении сопротивляемости организма патологическому фактору, так и в стимуляции целого ряда физиологических функций организма. Тканевые препараты для лечения больных домашних животных применяли уже в те отдаленные времена, когда зарождалось искусство врачевания. Первоначально в качестве тканевых препаратов использовали корни различных растений, которые с лечебной целью вводились под кожу больного.

Тканевые препараты применяются при многих незаразных и инфекционных заболеваниях, а также используются как стимуляторы для повышения продуктивности животных.

Действие тканевых препаратов и биостимуляторов на пищеварительную систему разнообразно, так при введении гомогенизата из печени и селезенки повысилась активность кишечных ферментов, что улучшило расщепление в кишечнике белков, жиров, углеводов и всасывание их продуктов.Биогенных стимуляторов повышает приросты у свиней и крупного рогатого скота на 20–30 % и выше. Особенно эффективным является применение биогенных стимуляторов, отставшим в развитии животным; у них приросты составляют – 60 % и выше. Тканевая подготовка оказывает влияние на состояние холинэстеразы крови животных. Оно выражается в снижении величины энергии активации ферментной системы. Такое состояние фермента, обеспечивающего течение биохимических реакций с меньшей затратой энергии, является благоприятным условием для организма. То обстоятельство, что тканевые препараты улучшают энергетические возможности организма (затраты энергии при этом снижаются), увеличиваются его потенциальные возможности.

Желток для новорожденного цыплёнка – это источник легкодоступной энергии и белков, необходимых для роста и развития. Остаточного желтка хватает на поддержание организма в течение 1–4 дней после рождения но при этом не развиваются желудочно-кишечный тракт и иммунная система, а также не наращиваются мышечные ткани. Быстро проведённое первое кормление цыплят является “спусковым крючком” в их ускоренном развитии. Оно позволяет не только быстрее усвоить остаточный желток, но и оказывает благотворное влияние на развитие желудочно-кишечного тракта суточного цыплёнка и рост клеток мышечной. В первую неделю после вывода цыплята не обладают достаточным иммунитетом. По-

ниженная реактивность их организма в первые дни жизни выражается слабым проявлением неспецифических гуморальных факторов, недостаточной защитной силой кожно-перьевого покрова и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, морфологической и функциональной незрелостью иммунных органов

Развитие тимуса и фабрициевой бурсы (центральных органов иммунитета птиц) – основной фактор, определяющий иммунологическую реактивность организма птицы. Удаление одного из них сразу после вылупления цыпленка с последующим облучением позволило выявить различающиеся клеточные системы в периферической лимфоидной ткани селезенки и кишечника. Биогенные стимуляторы, (основные действующие начала ферментного происхождения и продукты расщепления белков) прежде всего, действуют на многочисленные рецепторы, а через них активизируют регулирующее влияние центральной нервной системы. Под их влиянием повышается тонус центральной нервной системы и вегетативной иннервации, восстанавливается их регулирующие влияние на органы и ткани, усиливается иммунобиологическая реактивность организма, повышаются защитные силы организма к всякого рода внешним неблагоприятным факторам. Биогенные стимуляторы улучшают обмен веществ, ускоряют восстановление белков в тканях, активизируют ферментную деятельность, улучшают работу органов пищеварения, ускоряют рост и откорм животных. тканевые препараты нормализуют или улучшают функцию органов или систем, стимулируют защитные механизмы, улучшая выработку иммунитета, усиливают сопротивляемость организма заболеваниям, нормализуют обмен веществ, ускоряют регенеративные и другие процессы.

Всосавшись в кровь, продукты распада воздействуют на центральную нервную систему, которая через свои отделы стимулирует или нормализует многие функции организма. Но, как и любые фармакологические вещества, стимуляторы в больших дозах или при неправильном применении неблагоприятно действуют на животных. Применение этих и других стимуляторов в соответствии с инструкциями гарантирует безопасность их для животных и вместе с тем обеспечивает наиболее высокие показатели приростов. Однако по данным З.А. Урманова (1965), тканевые препараты могут хорошо действовать на организм только при наличии в нем не утраченной реактивной способности тканей и что их не следует применять при глубоких нарушениях физиологических функций организма, возникших на почве нарушения обмена веществ, при общем истощении на почве голодания или неполноценного кормления. Также применение их безрезультатно, при заболеваниях слабых телят и поросят гнойной пневмонией или энтеритом диспепсического, авитаминозного характера. Тканевые препараты весьма существенно активизируют жизнедеятельность здоровых животных. Они увеличивают приросты массы тела животных всех видов, всех возрастов. Наиболее эффективно они влияют на молодняк, но заслуживают применения и на откорме. Одни стимуляторы дают больше прироста у домашних животных, другие – меньше, одни дешевле или общедоступны, другие нет.

Пока еще нет стимулятора, удобного в применении, не имеющего специфического запаха, не портящегося при хранении, дешевого и общедоступного и при малых затратах труда дающего больше прироста, а следовательно, и больше дохода. Поэтому необходимо изыскивать новые стимуляторы, которые бы отличались от известных по своим положительным качествам.

Выводы. Учитывая вышеизложенное, иммуностимуляторы участвуют во всех функциональных процессах организма. Исследование, проведенное авторами, было направлено на изучение влияния иммуностимуляторы влияют на выработку молока и состояние иммунной системы крупного рогатого скота. Качество питания жвачных животных должно быть улучшено и оптимизировано с точки зрения количества разлагаемых и не разлагаемых частей. Исходя из вышеизложенного, одним из способов решения этой проблемы на фермах является изучение целенаправленного воздействия пробиотических препаратов на микрофлору кишечника животных. Профилактике заболеваний обмена веществ у животных способствует рациональное использование питательных веществ в рационе. Результаты исследования, проведенного авторами, показали, что введение иммуностимуляторов в организм животных изменяет выработку молока. И, что немаловажно, биологически активные вещества в молоке соответствуют физиологической норме. Известно, что меняющиеся технологические условия содержания не всегда соответствуют физиологическим потребностям животных, и в таких ситуациях возникают заболевания, в основе которых лежат нарушения обмена веществ. Введение в организм иммуностимуляторов с целью лечения приводит не только к укреплению иммунной системы, но и к полному восстановлению тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов, А.И. Влияние теплового стресса на воспроизводительную способность голштинизированных молочных коров черно-пестрой породы / А.И. Абилов, Н.В. Жаворонкова, Ш.Н. Насибов // Ж.: Современные тенденции развития науки и технологий, 2015. – № 2-1. – С. 108-115.

2. Алейникова, Ю. Н. Влияние комплексного препарата «Йодис вет» на воспроизводительнуюспособность коров / Ю. Н. Алейникова // Животноводство и ветеринарная медицина. — 2020. — № 4. — С. 30-33.

3. Басонов, О.А. Молочная продуктивность первотелок голштинской породы разной селекции / О.А. Басонов, Н.П. Шкилев, А.О. Басонова, Н.И. Иванова, С.Г. Арутюнян // Зоотехния. - 2019. - № 10. - С. 6-9.

4. Бельдин, В. Е. Гуминовые кормовые добавки как природная замена антибиотиков / В. Е. Бельдин // Молочное и мясное скотоводство. – 2021. – № 4. – С. 43–46.

5. Бельдин, В. Е. Гуминовые кормовые добавки как природная замена антибиотиков / В. Е. Бельдин // Молочное и мясное скотоводство. – 2021. – № 4. – С. 43–46.

6. Бернет. Ф. Клеточная иммунология - М.: Мир, 1991, - с.321.

7. Карабанов, С. Ю. Эффективность приме нения тканевого биостимулятора при различных заболеваниях крупного рогатого скота / С. Ю. Карабанов, Д. Г. Решетникова. – Текст: непосредственный //

8. Кириллов Н.К., Семенов В.Г., Арутюнян А.А., Константинова Л.А. Реализация адаптивного и биологического потенциала крупного рогатого скота в ус-

ловиях разных технологий при применении биостимуляторов // Ветеринарный врач (научно-производственный журнал).- Казань, 2007.- Спецвыпуск.- С.44-47.

9. Галактионов В. Г. Иммунология: учебник. М.: Изд-во МГУ, 1998. 480 с.

10. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020 г. №2. 101-105 с.

11. Исаков В.А., Исаков Д.В.Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. 2014 г. №11-12. 27-34 с.

12. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Применение иммуномодуляторов в общеклинической практике. Доктор.Ру. 2010 г. №2. 9-13 с.

13. Исмаилов И.З., Зурдинов А.З., Сабирова Т.С. Разработка и применение иммуномодуляторов на современном этапе: проблемы и перспективы. Научный журнал. 2017 г. 5-9 с.

РЕЗЮМЕ
БИОЛОГИК ИММУНОСТИМУЛЯТОРЛАРНИНГ ҲАЙВОНЛАР ТАНАСИГА ТАЪСИР ҚИЛИШ ТАБИАТИ ВА МЕХАНИЗМИ

Қойилова Меҳринисо Джураевна, Абсаматова Мадина Ҳусанбаевна

[1]Бухоро Давлат Педагогика институти, [2]Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети
mexrinisoqoilova@mail.com

Калит сўзлар: *Коррекция, биостимулятор, иммунокорректор, ёш ҳайвонлар, тўқима препаратлари, лимфоцитлар.*

Иммуностимуляторлар ананавий, энг кенг таркалган манодаги модулаторлар хисобланади. Ушбу дори-дармони иммунитетни мустаҳкамлайди. Иммуностимуляторлар тананинг барча функционал жараёнларида иштирок етади. Муаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқот иммуностимуляторларнинг сут ишлаб чиқаришга таъсирини ва қорамолларнинг иммун тизимининг ҳолатини ўрганишга қаратилган.

RESUME
NATURE AND MECHANISM OF EFFECT OF BIOLOGICAL IMMUNOSTIMULATORS ON THE ANIMAL ORGANISM

Khoilova Mehriniso Juraevna, Absamatova Madina Husanbaevna

[1]Bukhara State Pedagogical Institute, [2]National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek.
mexrinisoqoilova@mail.com

Key words: *Correction, biostimulator, immunocorrector, young animals, tissue preparations, lymphocytes.*

Immunostimulants are traditional, the most common, which have been abandoned, are immunomodulators. This is a drug-preparation that strengthens the immune system. Immunostimulants are involved in all functional processes of the body. The study conducted by the authors is aimed at studying the effect of immunostimulants on milk productivity and the state of the immune system of cattle.

УДК **577.112.083**

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

Якубов Искандар Тахирович[1], Шовазова Зулхумор Кодиржон кизи[1], Флориан Тивес[2], Влада Урлачер[2]

[1]Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека,
[2]Институт биохимии 2, Университет Генриха Гейне, 40225 Дюссельдорф, Германия.
001uzn@gmail.com

Ключевые слова: *антимикробные пептиды, рекомбинантные технологии, тельца включения, numaswitch.*

Пептиды составляют около 5% всех активных фармацевтических ингредиентов, при объёме рынка в 25 млрд долларов США в 2018 году и прогнозируемом совокупном годовом темпе роста в 7,9% в период с 2019 по 2027 год [1]. Химический синтез пептидов с использованием природных компонентов являются основными стратегиями производства, поскольку они надежны, быстродействуют и позволяют включать неприродные аминокислоты. Однако цена на сырье, ограниченная масштабируемость, проблемы с пептидами, содержащими более 20 аминокислот, и использование опасных химических веществ являются основными препятствиями, ограничивающими более широкое коммерческое применение пептидов.

Рекомбинантные методы производства представляют собой мощную альтернативу. Однако их применению препятствует ряд проблем, а именно протеолиз пептидов, деградация, агрегация и цитотоксичность для хозяина-продуцента [2]. Для обхода этих ограничений были разработаны различные стратегии экспрессии, основанные на слиянии с белковыми метками, такими как тела включения (IB), метки растворимости (S) или транспортные сигналы (TS).

Несмотря на успешное применение для различных пептидов, создание производственных процессов часто требует много времени и затрат из-за внутренних недостатков каждой стратегии. Поскольку слияния пептидов тельца включения представляют собой устойчивые к протеолизу агрегаты, обычно в E.coli и в высоких титрах, их сложно снова собрать в глобулярную структуру, что затрудняет последующие этапы и производство функциональных продуктов с высоким выходом.

Титры цитоплазматически экспрессируемых S-пептидов ограничены объёмом клетки, мишени могут быть протеолитически повреждены, что может повредить клетки-продуценты, и для достижения высокой степени чистоты требуются значительные усилия по нисходящей цепочке. Транспортировка в окружающую клетку среду с помощью грамположительных бактерий или дрожжей

является альтернативным методом, широко применяемым для промышленного производства белков.

Недавно была описана первая эффективная платформа секреции для E. coli [3]. Эффективная секреция белка часто является ценной альтернативой классической клеточной экспрессии для получения гомогенных белковых образцов. Ранее для гетерологичной секреции гибридных белков использовались бактериальные системы секреции I типа (T1SS). Однако этот подход не был полностью реализован, поскольку многие белки не могли секретироваться вообще или секретировались только в низких концентрациях. В данной работе авторы представили разработанную микробную систему секреции, которая позволяет эффективно продуцировать белки с молекулярной массой до 88 кДа.

Эта система основана на системе T1SS гемолизина A (HlyA) грамотрицательной бактерии Escherichia coli, которая экспортирует полипептиды при слиянии с сигнальным белком секреции гемолизина. Авторы идентифицировали богатый A/U энхансерный участок перед hlyA, необходимый для эффективной экспрессии и секреции выбранных гетерологичных белков независимо от их прокариотического, вирусного или эукариотического происхождения. Они также продемонстрировали, что рибосомный белок S1 связывается с богатым A/U энхансерным участком hlyA, и что этот участок участвует в высокой эффективности секреции функциональных белков, таких как мальтозосвязывающий белок или человеческий интерферон альфа-2. Однако надежность и применимость пептидов еще предстоит продемонстрировать.

Nguyen и соавторы [4] проанализировали белок гемолизин A (HlyA), аллокрипт секреторной системы HlyA типа 1 (T1SS), присутствующий в грамотрицательной бактерии E. coli, для разработки подхода Numaswitch.

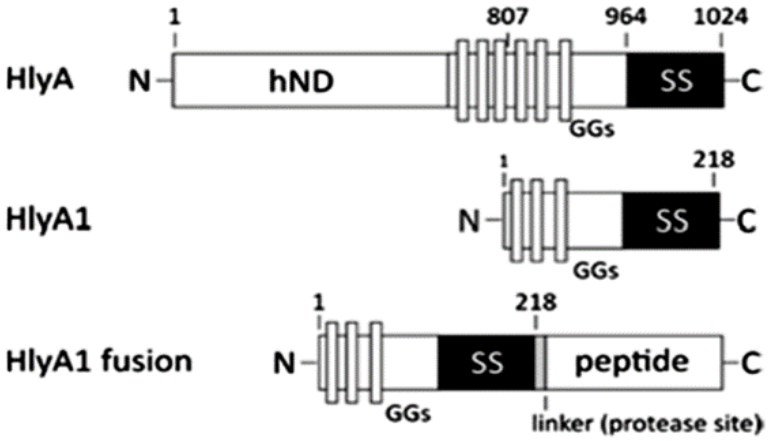


Рис. 1. **Схематическое изображение HlyA, HlyA1 и гибридного белка HlyA1. Цифры указывают положение в соответствующей аминокислотной последовательности.**

HlyA белок состоит из трех функциональных доменов (рисунок 1): гидрофобного N-концевого домена (hND), домена токсинового повтора (RTX), характеризующегося наличием повторов GG (непептидных обла-

стей консенсусной последовательности GGXGXDXUX (где X может быть любой аминокислотой, а U — большой гидрофобной аминокислотой) и С-концевого сигнала (SS, ~ 60 а.к).

В отсутствие сигнального домена T1SS белок HlyA не высвобождается и образует тельца включения (ТВ), возможно, из-за низкой концентрации цитоплазматического Ca^{2+}, индуцирующей агрегацию.

Однако изолированные и денатурированные HlyA из ТВ, а также фрагмент HlyA HlyA1 (аминокислотные остатки 806–1024) могут ренатурировать в присутствии ионов Ca2+ [3].

Были отобраны и присоединены к HlyA1 на С-конце пептида целевые кандидаты, различающиеся по молекулярной массе (1,5–12,3 кДа), физико-химическим свойствам (повторяющиеся, антимикробные, собирающиеся, гидрофильные, содержащие цистеин пептиды) и функциональности (антимикробные пептиды, активные фармацевтические ингредиенты).

HlyA1 может быть использован в качестве двухфункциональной белковой метки (IB тег и тег ренатурации), а разработанный подход (Numaswitch) служит надежной стратегией для производства пептидов и небольших белков.

Используя метод Numaswitch, из 1 литра ферментационного бульона, соответствующего требованиям API, было получено более 2 г пептида терипаратида. Это примерно в 20 раз больше выхода по сравнению с другими методами производства [2]. Однако аффинная хроматография и ВЭЖХ не использовались для очистки пептида, что делает процесс масштабируемым и экономически эффективным. Numaswitch сочетает преимущества метода IB (титр, чистота, защита), одновременно решая основную проблему, связанную с использованием IB, а именно неэффективную ренатурацию.

Существует множество стратегий экспрессии для производства белка, и сообщалось о титрах продукта 20 г на литр ферментационного бульона [5].

В данном исследовании были разработаны, проанализированы и оптимизированы гибридные белки HlyA1 и укороченные гибридные белки HlyA1 в качестве бифункциональных белковых меток для продукции пептидов и небольших белков. Первая функциональная возможность (тег IB) обеспечивает высокопродуктивную экспрессию гибридных белков HlyA1 независимо от их длины, физико-химических свойств и функциональности без протеолитических повреждений или других деградаций, обеспечивает доступ к высококачественным пептидам с хорошей исходной чистотой >85% и защищает клетку-продуцент от цитотоксического воздействия.

Вторая функция (ренатурация ионов Ca^{2+}) обеспечивает количественную ренатурацию IB и доступ к водорастворимым ренатурированным (укороченным) соединениям HlyA1 высокой чистоты (>95%), что снижает сложность процесса. Мишени могут быть отщеплены от HlyA1 и фрагментов HlyA1 с помощью сайт-специфических протеаз, таких как протеаза TEV, которые генерируют мишени без следов, не содержащие ненужных аминокислот.

HlyA1 Δ165–218 (Switchtag) ока-

зался лучшим из протестированных укороченных фрагментов HlyA1, продемонстрировав наилучшую эффективность ренатурации в 4 из 5 случаев. В целом, удаление С-концевой SS повышает эффективность ренатурации. Было обнаружено, что фрагменты HlyA1, лишенные этой С-концевой части, обладают улучшенной растворимостью. Примечательно, что концентрация ренатурации мишеней Switchtag может достигать нескольких г/л при сохранении низких объемов, необходимых для реакций ренатурации.

Технология Numaswitch состоит из следующих этапов: получение конструкции и ее клонирование, экспрессия в E. coli, получение телец включения, реконструкция белка слияния HlyA-пептид и расщепление специфической протеазой, очистка и анализ пептида.

Подход Numaswitch обеспечивает надежную высокопроизводительную платформу для экспрессии пептидов и небольших белков. Это позволяет производить известные пептиды и разрабатывать новые для фармацевтического и нефармацевтического применения, обеспечивая их надежное и экономически эффективное производство в больших масштабах и с высоким качеством. В частности, подход Numaswitch позволяет получать эти антимикробные пептиды в граммовых количествах благодаря наличию одной дисульфидной связи в бактериоциновом пептиде, выделенном из бактерии Lactiplantibacillus plantarum.

Рекомбинантная экспрессия в дрожжах Saccharomyces cerevisiae предлагает альтернативный подход к разработке крупномасштабных систем производства бактериоцинов класса II из молочнокислых бактерий, таких как энтероцин А, мундтицин ST4SA и плантарицин 423. Важным фактором, влияющим на активность бактериоцина, является образование дисульфидных связей: зрелый мундицин ST4SA имеет одну, а плантарицин 423 и энтероцин А имеют по две дисульфидные связи. Оперон природного бактериоцина обычно включает вспомогательные белки, которые облегчают образование дисульфидных связей, но этот ген отсутствует в опероне энтероцина А.

Рекомбинантная экспрессия кодон-оптимизированного гена энтероцина А в S. cerevisiae сравнивалась с экспрессией кодон-оптимизированного плантарицина 423 и мундицина ST4SA, ранее успешно экспрессированного в S. cerevisiae [6]. Встряхиваемые колбы обеспечили более чем в два раза более высокие уровни пептида EntA_Opt, чем PlaX_Opt и MunX_Opt, с еще более высокими уровнями экспрессии EntA_Opt при периодической ферментации. Однако бактериоциновая активность плантарицина 423 оказалась значительно ниже, чем у энтероцина А и мундицина ST4SA.

Предполагается, что это может быть результатом неправильной конформации дисульфидных связей из-за отсутствия вспомогательного белка плантарицина PlaC у S. cerevisiae. Анализ методом нано-ЖХ-МС/МС выявил различные посттрансляционные модификации пептидов, при этом доля пептидов En-tA_Opt с правильной конформацией дисульфидных связей была выше, чем у PlaX_Opt. Данное исследование показало, что

S. cerevisiae является перспективным хозяином для продукции рекомбинантных бактериоцинов класса IIa, в частности энтероцина А. Однако для повышения активности рекомбинантного плантарицина 423 необходимо изучить коэкспрессию вспомогательных белков.

E50-52, пептидный бактериоцин класса IIa, продуцируемый штаммом Enterococcus faecium, обладает широким спектром антимикробной активности против различных пищевых патогенов. Однако эффективное использование E50-52 было ограничено низкой производительностью и проблемами, связанными с разделением и очисткой этого антимикробного пептида, состоящего из 39 аминокислот. Биологически активная рекомбинантная форма E50-52 была успешно получена путем слияния ее с 16-кДа каталитическим доменом бактериоцина лизостафина класса III (LssCAT), что привело к получению высокопродуктивного продукта.

Первоначально химерный белок LssCAT-E50-52 был нерастворим при сверхэкспрессии в Escherichia coli, но он стал растворимым при использовании фосфатного буфера (pH 7,4), дополненного 8 M мочевиной. Очистка с использованием аффинной хроматографии с иммобилизованным Ni^{2+} в условиях денатурации мочевиной привела к последовательному получению гомогенных продуктов (LssCAT-E50-52) с чистотой 95%. Очищенный белок был рефолдирован с использованием оптимизированного процесса ступенчатого диализа. Полученный рефолдированный белок LssCAT-E50-52 проявил дозозависимую ингибирующую активность в отношении Helicobacter pylori — грамотрицательной жгутиконосной спиральной бактерии, ассоциированной с раком желудка.

В целом, оптимизированный протокол, описанный в данном исследовании, позволил эффективно получить большое количество высокоочищенного рекомбинантного белка LssCAT-E50-52 с выходом приблизительно 100 мг на литр культуры. Насколько нам известно, это первый отчёт о влиянии LssCAT-E50-52 на H. pylori. Это открытие может проложить путь к дальнейшим исследованиям механизма бактерицидного действия и потенциального применения этого бактериоцина в биомедицинской отрасли.

Таким образом, из вышеперечисленных современных методов получения рекомбинантных антимикробных методов, подход Numaswitch служит надежной высокопроизводительной платформой для экспрессии пептидов и малых белков. Он позволяет производить известные, а также разрабатывать новые пептиды для фармацевтического и не только применения, обеспечивая их надежное и экономичное производство в больших масштабах и с высоким качеством.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Henninot A, Collins JC, Nuss JM. The current state of peptide drug discovery: back to the future? J Med Chem. 2018;61(4):1382–1414.

2. Wegmuller S, Schmid S. Recombinant peptide production in microbial cells. Curr Org Chem 2014;18(8):1005–1019.

3. Khosa S., Scholz R., Schwarz C., et.al. An A/U-rich enhancer region is required for high-level protein secretion through the HlyA type I secretion system.//Appl Envi-

ron Microbiol 2018;84:e01163-e1217.

4. Bach-Ngan Nguyen., F.Tieves., Th.Rohr., H.Wobst., F.S.Schöpf., J. D.M.Solano., J.Schneider., J.Stock., A.Uhde, Th.Kalthoff., K.E.Jaeger., L.Schmitt., Ch.Schwarz. Numaswitch: an efficient high-titer expression platform to produce peptides and small proteins.//AMB Expr. 2021;11(48):1-7.

5. Tripathi NK, Shrivastava A. Recent developments in bioprocessing of recombinant proteins: expression hosts and process development.//Front Bioeng Biotechnol. 2019;7(420):420.

6. M.Rossouw., G.Coetzee., R.A.Cripwell., W.H.van Zyl., L.M.T.Dicks., C.L.Ritter., M.Viljoen-Bloom. Expression of Enterocin A in Saccharomyces cerevisiae.// Probiotics Antimicrob Proteins. 2025: doi: 10.1007/s12602-025-10686-0

7. N.Phrutpoom., T.Khaokhiew., A.K. Linn., S.Sakdee., Ch.Imtong., N.Jongruja., Ch.Angsuthana-sombat. Efficient Production and Purification of Bioactive E50-52-Class IIa Peptidic Bacteriocin Is Achieved through Fusion with the Catalytic Domain of Lysostaphin-Class III Bacteriocin.// Biochemistry (Mosc). 2024;89(9):1610-1618.

REZUME
ANTIMIKROB PEPTIDLAR OLIShNING ZAMONAVIY USULLARI

Yakubov Iskandar Taxirovich[1], Shovazova Zulxumor Kodirjon qizi[1], Florian Tieves[2], Vlada Urlacher[2]

[1]Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti, Uzbekistan, Tashkent 100174, Talabalar Shaharchasi, 4.
[2]Biokimyo Instituti bioximii 2, Genrix Geynenomidagi universitet, 40225 Dyusseldorf, Germaniya.
001uzn@gmail.com

Tayanch so'zlar: *mikroblarga qarshi peptidlar, rekombinant texnologiyalar, inklyuziya organlari, numasvitch.*

Mazkur maqolada antimikrob peptidlarning rekombinant ishlab chiqarish usullari tahlil qilingan. Rekombinant peptidlarni ishlab chiqarishning klassik ulardan foydalanish bir qator muammolarni, ya'ni peptid proteolizi, parchalanishi, agregatsiyasi va ishlab chiqaruvchi xo'jayinga sitotoksiklik bilan to'sqinlikni keltirib chiqaradi qiladi. Hozirda ushbu cheklovlarni chetlab o'tish uchun inklyuziya jismlari (IB), eruvchanlik teglari (Ss) yoki transport signallari (TS) kabi protein teglari bilan sintezga asoslangan turli ekspressiya strategiyalari ishlab chiqilgan.

Bu esa mahsulot miqdorini oshishiga olib kelishi ko'rsatilgan.

SUMMARY
MODERN METHODS OF PREPARING ANTIMICROBIAL PEPTIDES

Yakubov Iskandar Takhirovich[1], Shovazova Zulkhumor Kodirjon qizi[1], Florian Tieves[2], Vlada Urlacher[2]

[1]Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan, Tashkent 100174, Talabalar shaharchasi, 4.
[2] Institute of Biochemistry 2, Heinrich Heine University, 40225 Dusseldorf, Germany.
001uzn@gmail.com

Keywords: *antimicrobial peptides, recombinant technologies, inclusion bodies, numaswitch.*

This article reviews recombinant production methods for antimicrobial peptides. The classical use of recombinant peptides for their production poses a number of problems, namely peptide proteolysis, degradation, aggregation, and cytotoxicity to the host. Currently, to circumvent these limitations, various expression strategies based on fusion with protein tags such as inclusion bodies (IB), solubility tags (Ss) or transport signals (TS) have been developed. This has been shown to increase the amount of product.

СОДЕРЖАНИЕ

KIRISH SO'ZI 2

1. **АБДУЖАББАРОВА У. М., СОБИРЖОНОВ А. З., ЛАТИПОВА К. Д.** ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И ИХ РЕШЕНИЕ В КОНТЕКСТЕ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ УЗБЕКИСТАНА 4
2. **АБРАЕВА Н.Н., ШУКУРОВ Ф. И., НАСРИДДИНОВА Г.Б.** АЁЛЛАРДА ОВУЛЯТОР ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШЛАРИ: РЕТРОСПЕКТИВ ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ 9
3. **АБРОРОВА Б.Т., АЛИЕВА Н. Р., КАДИРОВА Г.Г.** ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКА В КОМПЛЕКСНОМ ВЕДЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ 19
4. **АВЕЗОВ Н. Ш., ҚОДИРОВА Д. А., УСМОНОВА Ш. Т., БОБОЕВ Қ. Т.** ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕН ARG72PRO ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ 27
5. **АВЕЗОВ Н. Ш., ҚОДИРОВА Д.А., УСМОНОВА Ш. Т., БОБОЕВ Қ. Т.** ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕН RS17884159 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ 40
6. **АВЕЗОВ Н. Ш., ҚОДИРОВА Д. А., УСМОНОВА Ш. Т., БОБОЕВ Қ. Т.** ЎЗБЕК АЁЛЛАРИДА КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ОНКОСУПРЕССОР TP53 ГЕН PRO47SER ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РОЛИ 51
7. **АНВАРОВА Ш. А., ШУКУРОВ Ф. И.** ЭНДОКРИН ГЕНЕЗЛИ БЕПУШТЛИКДА ГОРМОНАЛ ДИСБАЛАНС ВА УНИНГ ДИАГНОСТИК-ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ 64
8. **АСКАРЬЯНЦ В.П., БАБАДЖАНОВА Ф.А., ПАЗИЛОВА С.Б., МУЛЛАЯРОВА К.А.** ВЛИЯНИЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ НА ВНЕШНЮЮ СЕКРЕЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 74
9. **AZAMATOV A.A., AYTMURATOVA U. K., ARTIKBAEVA B. R., AHMADJONOV K.K., NAUBEYEV T. X.** ASTRAGALUS MUCIDUS L. O'SIMLIGIDAN AJRATIB OLINGAN EKSTRAKTLARINI TAJRIBA HAYVONLARIDA O'TKIR ZAHARLILIGINI VA BIOLOGIK FAOLLIGINI O'RGANISH 82
10. **AZAMATOV A.A., AYTMURATOVA U. K., ARTIKBAEVA B. R., AHMADJONOV K.K., NAUBEYEV T. X.** ASTRAGALUS TRANSCASPICUS L. EKSTRAKTINING YALLIG'LANISHGA QARSHI TA'SIRINI EKSPERIMENTAL BAHOLASH 90
11. **EFROIM GURMAN.** INTEGRATED NUTRITIONAL APPROACH - PERSONALIZED DIETING 97
12. **ГАИПОВА Н. М., ШУКУРОВ Ф. И., НАСРИДДИНОВА Г. Б.** АЁЛЛАРДА ЭНДОМЕТРИАЛ ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШЛАРИДА ИММУНОЛОГИК БИОМАРКЕРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ 106

13. **ГРИЦКЕВИЧ Е.Р., СЫСА А.Г., БУЧЕНКОВ И.Э., МАЛЬЦЕВА С.В., АХМЕД Х.Д.А., ИКОННИКОВА Н.В., ЖИВИЦКАЯ Е.П.** АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОЧВЕННЫХ БАКТЕРИЙ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ 115

14. **ЖАЛОЛОВА Г. С., ШУКУРОВ Ф. И., ИСМАИЛОВА Ш. И.** ЭНДОМЕТРИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРНИ ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИДА ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАНГАН ИННОВАЦИОН ЁНДАШУВ 124

15. **ЖИВИЦКАЯ Е.П., САЧКОВА А.Д., СЫСА А.Г.** ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕНДЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ (1991–2021 ГГ.): АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СМЕРТНОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ 135

16. **ЖУМАКУЛОВА Г.С.** ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЕЛКОГО РОГАТОГО СКОТА, ПОЛУЧАВШЕГО ТКАНЕВОЙ БИОСТИМУЛЯТОР 151

17. **ЖУРАЕВА А. Ж., ШУКУРОВ Ф. И., НАСРИДДИНОВА Г. Б.** РЕПРОДУКТИВ ТИЗИМ МИКРОБИОТАСИ ДИСБИОЗИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ЦИТОКИНЛАР ПРОФИЛИ 157

18. **KARIMOVA I. I., NAZAROVA D. T., HAMRALIYEVA I.A.** QO'RG'OSHINLI INTOKSIKATSIYA TA'SIRIDA YUZAGA KELGAN HAZMDAGI AYRIM FERMENTLAR DISFUNKTSIYASINI TEKSHIRISH VA KORRESIYALASH 165

19. **КАХОРОВ Б. А., БАХРОНОВ С. С., МИРЗОКУЛОВ С. О.** НОВЫЕ ПОКОЛЕНИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 172

20. **KOMILOV J.S., ALLAMURATOV M., BEKCHONOVA M.F., AZATOVA N. A.** MUQOBIL OQSIL MANBAI SIFATIDA CHIGIRTKA UNDAN FOYDALANISHNING TOVUQ GO'SHTINING MAHSULDORLIGIGA VA SIFAT KO'RSATKICHLARI VA IMMUN TIZIMIGA TA'SIRI 179

21. **MAMADALIYEVA SH. R., YUSUPOVA U.R.** SELEN VA RUX MIKROELEMENTLARINING EKSPERIMENTAL GIPOTIREOZ SHAROITIDA KALAMUSH VAZN PARAMETRLARIGA TA'SIRI 185

22. **MGOTITIR G. S. I., SYSA. A., ZHYVITSKAYA A., GRITSKEVITCH E.** COMPARISON OF CYTOCHROME P450 (1A1/2, 2B11) ENZYME LEVELS IN LYMPHOCYTES BETWEEN PHENOBARBITAL-TREATED (PB) AND UNTREATED NORMAL SAMPLES USING ELISA TECHNIQUE....192

23. **МУХТОРОВ А.А., МАНОПОВА М. И., ХОШИМОВ Н. Н., РАХИМОВ Р.Н., РАХМОНОВА Ш.Э.** ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛА G-11 НА ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ В СИНАПТОСОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС....200

24. **НИГМАТОВА Г. М.** ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА 206

25. **ОЛИМОВА К. Ж., ШУКУРОВ Ф. И., ИСМАИЛОВА Ш. И.** ИННОВАЦИОН КОМПЛЕКС ТЕРАПИЯНИНГ «ПУЧ» ФОЛЛИКУЛА СИНДРОМИ ПАТОГЕНЕЗИ ВА КЛИНИК НАТИЖАЛАРГА ТАЪСИРИ 212

26. **ПАЗИЛОВА С.Б., БАБАДЖАНОВА Ф.А., АСКАРЬЯНЦ В.П. МУЛЛАЯРОВА К.А.** ВЛИЯНИЕ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ НА ПАНКРЕАТИЧЕСКУЮ СЕКРЕЦИЮ 225

27. **RASULOV SH.M., TOSHPO'LATOV A. Y., MATYAKUBOV M. B.** ASKARIDOZ KASALLIGINING RETROSPEKTIV EPIDEMIOLOGIK TAHLILI VA PROFILAKTIKASI 230

28. **RIMBAYEVA O. D., AXMEDOVA G. B.** EKSPERIMENTAL KRON KASALLIGIDA QON SHAKLLI ELEMENTLARINING BIOFAOL MODDALAR BILAN KORREKSIYASI 234

29. **ZARIPOV B. Z., SABIROVA D. M., BAHRONOV S. S., AXMEDOVA G. B., RAJABOVA N. R.** ETANOLLI EKSPERIMENTAL MODELDA ICHKI ORGANLAR MORFOFUNKSIONAL HOLATI TAHLILI 241

30. **РАМАЗОНОВ Б. Р., КУЧЧИЕВ О. Р.** ГЛОБАЛЬНЫЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ПРИАРАЛЬЕ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА ...248

31. **ТИМОШКОВА Е.В., ФУРСИК С.А., ИКОННИКОВА Н.В., МУЗЫЧЕНКО Б.А., ЯХЪЯЕВА М.Х.** СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ СУБСТАНЦИЙ И БАКТЕРИОФАГА 256

32. **ТИМОШКОВА Е.В., ФУРСИК С.А., МУЗЫЧЕНКО Б.А., ИКОННИКОВА Н.В.** СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ АНТИБИОТИКОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ПАТОГЕННУЮ И СИМБИОТНУЮ МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА 263

33. **ТУРДИЕВА Д. Э.** НОВОРОЖДЕННЫЕ С ВРОЖДЁННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ...274

34. **ТУХТАЕВА М. Ф., ЭГАМОВА Ф. Р., ЮСУПОВА С. М., НАРМАТОВА З. И.** ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРИБУРЕНАЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 279

35. **TOXIROVA SH. A., KARIMOVA I. I., KUCHKAROVA L. S., XAMRALIYEVA I.** MIKROELEMENTLAR TA'SIRI OSTIDA AUTOIMMUN TIREODITNING OSHQOZONOSTI BEZI MASSASIGA TA'SIRI 285

36. **УСАНОВА С. Т., ТУРСУНОВА А. А.** ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА ПОСЛЕ АДРЕНАЛЭКТОМИИ 291

37. **SHIRINBOYEVA G. A., AXMEDOVA G.B., ZARIPOV B. Z.** EKSPERIMENTAL SHAROITDA NOAN'ANAVIY NUTRIYENT MANBALARINING FIZIOLOGIK KO'RSATKICHLARGA TA'SIRI 296

38. **ЮЛДАШЕВА М. А., ШУКУРОВ Ф. И., ИСМАИЛОВА Ш.И. Х**АЙЗ ЦИКЛИ ДАВРЛАРИ ГОРМОНАЛ ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ЭХОДОПЛЕРОМЕТРИК ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ 302

39. **ҚОЙИЛОВА М.Д., АБСАМАТОВА М. Х.** ПРИРОДА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ 314

40. **ЯКУБОВ И. Т., ШОВАЗОВА З. К., ФЛОРИАН Т., ВЛАДА У.** СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ 319

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

5/2025

Главный редактор	***Тулаганов А.А.***
Отв. секретарь	***Зияева Ш.Т.***
Компьютерная верстка	***Кахоров Б.А.***
Дизайн обложки	***Максудова Л.М.***

Международный стандартный номер издания – ISSN 2181-5534
Лицензия № 0293 выдана Агентством Республики Узбекистан по печати и информации при Админстрации Президента Республики Узбекистан от 23.10.2019 г.

Отпечатано в ***ЧП «PULATOV I.N.»***
Подписан к печати 26.09.2025 г.
Формат А4. Объём 328 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