ADTI
AXB. RESURS MARKAZI
INV № 14/3

ISSN 2091–5853

O`ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



JURNALI

NAZARIY VA KLINIK TIBBIYOT

4 2023

ЖУРНАЛ

ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ и КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

NAZARIY va KLINIK TIBBIYOT JURNALI

JOURNAL of THEORETICAL and CLINICAL MEDICINE

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

4

ТАШКЕНТ – 2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
ответственному секретарю журнала
Тел. +998-71-207-08-17
Fax +998-71-207-08-23
E-mail: immunology2015@mail.ru
Internet: www.jtcmed.uz

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

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

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

АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ФГБНУ МЕДИКО – ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ АКАД. Н.П. БОЧАРОВА

СОДРУЖЕСТВО БЕЗ ГРАНИЦ

Второй евразийский форум по диагностике и лечению орфанных болезней, посвященный 80-летию Академии наук Республики Узбекистан и 70-летию со дня рождения академика Ариповой Т.У.

24-26 октября 2023 г.

Ташкент

Форум посвящен диагностике и лечению орфанных заболеваний и актуальным вопросам современной иммунологии, аллергологии и медицинской генетики в Республике Узбекистан и зарубежом.

Редакционная коллегия:
Председатель : акад. Арипова Т.У.
Ответственный секретарь: Сагидова Р.З.

Члены редакционной коллегии:
Арипова Т.У.
Сагидова Р.З.
Ашрапова Д.К.
Киреев В.В.
Муратходжаева С.
Муратходжаев Д.Н.
Рузимурадов Н.Ф.
Мирахмедова Н.Н.

СОДЕРЖАНИЕ

К 70-летию со дня рождения Ариповой Тамары Уктамовны 10

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ибрагимов А.А., Ашурова Д.Т. Персонифицированные подходы в генно-инженерной биологической терапии ювенильного артрита с системным началом 13

Ахмедова Д.И., Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Атажанов Х.П. Современные возможности диагностики муковисцидоза у детей 21

Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Полатова Д.Ш., Искандаров Ш.Т., Каландарова А.Н., Жиемуратова Г.К., Хабибулаев Ш.З., Адылов Д.Г., Убайдуллаев С.А., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Розумбетов Р.Ж., Касимова М.С., Акбаров У.С., Шер Л.В., Ильчибаева А.Б., Алимова Д.Б. Возможности выявления врожденных ошибок иммунитета (ВОИ) благодаря известным органоспецифическим признакам болезни (обзорная статья) 25

Камилова А.Т., Ахмедова Д.И., Шамсиев Ф.М., Геллер С.И., Узакова Ш.Б., Дустмухамедова Д.Х., Убайходжаева Х.Т., Шаропова С.М., Тувалов К.Х., Курбанова А.А., Кудратова Н.И, Чориев Ж.С., Далабаев И.Д., Мирзаев С.Н., Мавлонов Г.А., Нурова Н.А. Оценка эффективности дополнительго энтерального питания у детей с муковисцидозом в Республике Узбекистан 29

Набиева У.П., Агзамова Т.А., Файзуллаева Н.Я. Синдром Ди Джорджи (случай из практики) 37

Розумбетов Р.Ж., Исмаилова А.А., Рахимжонов А.А., Талипова А.А., Касимова М.С., Каримова Д.С, Ханова Х.Н., Акбаров У.С., Петрова Т.А., Шер Л.В., Ашурова Ф.К., Искандаров Ш.Т Кейс репорт: Пациенты с синдромом Луи Бар 40

Файзуллаева К. Р., Бабарахимова С. Б. Особенности психотерапии нарушений пищевого поведения у больных параноидной шизофренией с учётом гендерных различий. 41

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р., Исмаилова А.А. Возможности и подходы к иммунотерапии неходжкинских лимфом в мире 44

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р. Особенности функционирования адаптивного иммунитета у больных с неходжкинскими лимфомами с целью диагностики, лечения и прогнозирования 49

Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А., Каюмов А.А. Диагностическое значение микронутриентов у детей с муковисцидозом (обзор литературы) 54

Файзуллаева Н.Я. , Рауфов А.А. Клинический случай позднего выявления мутации гена CFTR 59

CONTENTS

To the 70th anniversary of the birth of Aripova Tamara Uktamovna 10

ORPHAN DISEASES

Akhmedova D.I., Akhmedova N.R., Ibragimov A.A., Ashurova D.T. Personalized approaches in genetically engineering biological therapy of juvenile arthritis with systemic begining 13

Akhmedova D.I., Shamsiev F.M., Uzakova Sh.B., Atazhanov Kh.P. Modern possibilities of diagnosis of mucoviscidosis in children 21

Ismailova A.A., Aripova T.U., Polatova D.Sh., Iskandarov Sh.T., Kalandarova A.N., Zhyemuratova G.K., Khabibulaev Sh.Z., Adylov D.G., Ubaydullaev S.A., Petrova T.A., Rakhimdzhanov A.A., Rozumbetov R.J., Kasimova M.S., Akbarov U.S., Sher L.V., Ilchibayeva A.B., Alimova D.B. The possibility of detecting innate errors of immunity due to known organ-specific signs of the disease (review article) 25

Kamilova A.T., Akhmedova D.I., Shamsiev F.M., Geller S.I., Uzakova Sh.B., Dustmukhamedova D.Kh., Ubaykhodzhaeva Kh.T., Sharopova S.M., Tuvalov K.H., Kurbanova A.A., Kudratova N.I., Choriev Zh.S., Dalabaev I.J., Mirzaev S.N., Mavlonov G.A., Nurova N.A. Evaluation of the effectiveness of supplementary enteral nutrition in children with cystic fibrosis in the Republic of Uzbekistan 29

Nabieva U.P., Agzamova T.A., Fayzullayeva N.Ya. Di Giorgi syndrome (a case from practice) 37

Rozumbetov R.J., Ismailova A.A., Rakhimjonov A.A., Talipova A.A., Kasimova M.S., Karimova D.S., Khanova H.N., Akbarov U.S., Petrova T.A., Sher L.V., Ashurova F.K., Iskandarov Sh.T. Case report: Patients with Louis Bar syndrome 40

Fayzullayeva K.R., Babarakhimova S.B. Features of psychotherapy of digestive behavior disorders in patients with paranoid schizophrenia with consideration of gender differences 41

Tillyashaykhov M.N., Abdiganieva S.R., Ismailova A.A. Opportunities and approaches to immunotherapy of non-Hodgkin's lymphomas in the world 44

Tillyashaykhov M.N., Abdiganieva S.R. Features of adaptive immunity functioning in patients with non-Hodgkin's lymphomas for the purpose of diagnosis, treatment and prognosis 49

Fayzullayeva N.Ya., Raufov A.A., Kayumov A.A. Diagnostic significance of micronutrients in children with cystic fibrosis (literature review) 54

Fayzullayeva N.Ya., Raufov A.A. Clinical case of late detection of CFTR gene mutation 59

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Жиемуратова Г.К., Ахмеджанова З.И., Исмаилова А.А, Каландарова А.Н. Риск формирования иммунодефицита у детей, проживающих в Приаралье 63

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Абдуллаева Д.Р., Гареев Н.Ф., Гафуров И.М. Изучение индуцирующих свойств интерферонов лекарственным препаратом «Инфлюцид» у лиц с острыми респираторными вирусными инфекциями 67

Григорьянц К.Э., Арипова Т.У., Хакимова Г.Б. Оценка параметров иммунной системы у лиц, профессионально подвергающихся воздействию выхлопных газов, в зависимости от стажа работы 74

Заляпиева М.В., Ашурова Ф.К., Мирахмедова Н.Н., Бегишева Р.Р. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) 77

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., Арипова Т.У., Исмаилова Э.Н., Исмаилова А.А., Собиров Д.Р. Возможности и перспективы в развитии детской аллергологической службы на современном уровне в Сырьдарьинской области РУз 80

Каримова Ф.А., Акрамова М.Б., Арипова Т.У., Хегай Т.Р. Базовые подходы оценки качества технологического процесса для клеточного продукта 84

Мирзаев Б.Б. Иммунологические аспекты биологической терапии при лечении воспалительных заболеваний кишечника. (обзор литературы) 89

Собиров У.Ю., Хамраева И.У., Рахматов А.Б., Исмаилова А.А. Буллёзный эпидермолиз: иммунологические аспекты и перспективы 93

Салихов Ш.И., Ощепкова Ю.И., Убайдуллаев С.А., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Розумбетов Р.Ж., Рахимжонов А.А. Изучение индуцирующего эффекта рутана на медиаторы иммунной системы 99

Таирова С. Ф. Сурункали йирингли гайморит билан касалланган беморларда туғма ва адаптив иммун тизими, ҳамда аутоиммун маркерларни аниқлаш 105

Хамдамов Б.З, Набиева У.П., Эшбеков М.А., Агзамова Т.А. Цитокиновый профиль у больных гломерулонефритом в зависимости от клинического течения 112

ГЕНЕТИКА

Воронцов Р.Н., Касимов А.Э., Хегай Т.Р. Разработка тест-системы пцр-рв для выявления гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1 116

Райимова Ф.С., Душанова Г.А., Кан С.В, Камалов З.С., Рузыбакиева М.Р. Связь полиморфизма генов VDR И TNF с развитием сахарного диабета 1 типа 122

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

Aripova T.U., Jiemuratova G.K., Ahmedzhanova Z.I., Ismailova A.A., Kalandarova A.N. The risk of formation of immunodeficiency in children living in the Aral Sea region 63

Aripova T.U., Ismailova A.A., Petrova T.A., Abdullayeva D.R., Gareev N.F., Gafurov I.M. Study of the inducing properties of interferons with the drug "Influcid" in persons with acute respiratory viral infections 67

Grigoryants K.E., Aripova T.U., Khakimova G.B. Assessment of the parameters of the immune system in persons, professionally exposed to exhaust gases, depending on the length of service 74

Zalyalieva M.V., Ashurova F.K., Mirakhmedova N.N., Begisheva R.R. The state of cellular and humoral immunity in patients with acute respiratory viral infections (ARVI) 77

Iskandarov Sh.T., Dzhambekova G.S., Aripova T.U., Ismailova E.N., Ismailova A.A., Sobirov D.R. Opportunities and prospects in the development of children's allergological service at the modern level in the Syrdarya region of the Republic of Uzbekistan 80

Karimova F.A., Akramova M.B., Aripova T.U., Hegay T.R. Essential techniques to assessing the quality of technological process for cell product 84

Mirzaev B.B. Immunological aspects of biological therapy in the treatment of inflammatory intestine diseases. (literature review) 89

Sobirov U.Yu., Khamraeva I.U., Rakhmatov A.B., Ismailova A.A. Epidermolysis bullous: immunological aspects and prospects 93

Salikhov Sh.I., Oschepkova Yu.I., Ubaidullaev S.A., Ilchibaeva A.B., Ismailova A.A., Petrova T.A., Rozumbetov R.J., Rakhimjonov A.A. The study of the inducing effect of rutan on immune system mediators 99

Tairova S. F. Identification of indicators of the innate and adaptive immune systems, as well as autoimmune markers in patients with chronic purulent sinusitis 105

Khamdamov B.Z., Nabieva U.P., Eshbekov M.A., Agzamova T.A. Cytokine profile in patients with glomerulonephritis depending on the clinical course 112

GENETICS

Vorontsov R.N., Kasimov A.E., Hegai T.R. Development of a rt-pcr assay for detection the absence of exon 7 in the SMN1 gene 116

Rayimova F.S., Dushanova G.A., Kan S.V., Kamalov Z.S., Ruzybakieva M.R. The relationship of VDR and TNF gene polymorphism with the development of type 1 diabetes 122

Ярмухамедов А.С. Клинический случай пациента с необструктивной азооспермией 126

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Абдуллаева С.Я., Салимова Н.Р., Никишин А.Г., Бобоёров Ш.К. Клинико-прогностическая значимость тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. 129

Атажанова Н.М., Камалов З.С., Зиядуллаев Ш.Х. Патофизиология хронической обструктивной болезни легких: участие интерлейкинов в системном воспалительном процессе (обзор литературы) 135

Киреев В.В., Суяров А.А, Хатамов Х.М., Абдурахимов И.И. Сравительное изучение синовиального выпота при ревматоидном артрите и остеоартрозе 142

Суяров А.А, Киреев В.В., Хатамов Х.М., Абдурахимов И.И. Зависмость состава синовиальной жидкости при ревматоидном артрите от серологических вариантов 147

Пардаев Б.Б., Зиядуллаев Ш.Х., Рузыбакиева М.Р., Худойбердиев Ш.Ш., Ибрагимов.Х.И. Современные основы иммунопатогенеза ревматоидного артрита 150

Рауфов А.А., Файзуллаева Н.Я., Каюмов А.А. Клинико-инструментальные и иммунологические особенности перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких 157

ПАТОГЕНЕЗ

Арипов Т.Ф., Гайибов У.Г., Гайибова С.Н., Абдуллаев А.А., Абдуазимова Д.Ш., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Антирадикальная и антиоксидантная активность препарата рутан из сумаха дубильного rhus coriaria 164

Асраров М.И., Абдуллаева Г.Т., Шкинев А.В., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Антигипоксантные свойства противовирусного препарата рутан в эксперименте 171

Ахмедов К.Х. Полиорганная недостаточность при частичной обтурации внепеченочных желчных протоков в эксперименте 177

Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Тагайалиева Н.А., Выпова Н.Л., Аллаберганов Д.Ш., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Хроническая токсичность препарата рутан из сумаха дубильного rhus coriaria (доклинические исследования безопасности) 183

Ёдгоров И.Ф., Баймурадов Р.Р. Эркак каламушлар уруғдонига яллиғланишга қарши таъсири мавжуд дори воситаларнинг таъсири 191

Ишанджанова С.Х., Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н. Динамика изменений клеточного состава различных структурно-функциональных зон пейеровых бляшек потомства, рожденного от крыс-самок с гипотиреозом 194

Yarmukhamedov A.S. Clinical case of a patient with non-obstructive azoospermia

GENERAL DISEASES

Abdullayeva S.Ya., Salimova N.R., Nikishin A.G., Boboerov Sh.K. Clinical and prognostic significance of anxiety-depressive disorders in patients with acute myocardial infarction and unstable stenocardia 129

Atazhanova N.M., Kamalov Z.S., Ziyadullaev Sh.Kh. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease: the involvement of interleukins in the systemic inflammatory process (literature review) 135

Kireev V.V., Suyarov A.A., Khatamov H.M., Abdurakhimov I.I. Comparative study of synovial effusion in rheumatoid arthritis and osteoarthritis 142

Suyarov A.A., Kireev V.V., Khatamov H.M., Abdurakhimov I.I. Dependence of the composition of synovial fluid in rheumatoid arthritis on serological variants 147

Pardayev B.B., Ziyadullaev Sh.H., Ruzybakieva M.R., Xudoyberdiyev Sh.Sh., Ibragimov Kh.I. Modern foundations of immunopathogenesis of rheumatoid arthritis 150

Raufov A.A., Fayzullaeva N.Ya., Kayumov A.A. Clinical-instrumental and immunological features of the crossing of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease 157

PATHOGENESIS

Aripov T.F., Gaibov U.G., Gayibova S.N., Abdullaev A.A., Abduazimova D.S., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov Zh.F., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I. Antiradical and antioxidant activity of the preparation rutan from sumac tannin rhus coriaria 164

Asrarov M.I., Abdullayeva G.T., Shkinev A.V., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov Zh.F., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I. Antihypoxant properties of the antiviral drug rutan in the experiment 171

Akhmedov K.Kh. Multi-organ insufficiency during partial obturation of the extrahepatic bile ducts in the experiment 177

Baratov K.R., Rakhmonova G.G., Yakubova R.A., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov Zh.F., Tagayalieva N.A., Vypova N.L., Allaberganov D.Sh., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I. Chronic toxicity of the drug rutan from sumac tannin rhus coriaria (preclinical safety studies) 183

Yodgorov I.F., Baymuradov R.R. The effect of anti-inflammatory drugs on the testes of male rats 191

Ishandzhanova S.H., Azizova F.H., Otazhanova A.N. Dynamics of changes in the cellular content of various structural and functional zones of Peyer's patches of offspring born from female rats with hypothyroidism 194

Махмудов Л.У., Абдугафурова Д.Г., Тагайалиева Н.А., Юлдашев Х.А. Парацетамол билан чақирилган ўткир заҳарли гепатитда in vivo шароитида С-4 ва фосфогливнинг гепатопротекторлик фаоллигини киёсий ўрганиш 198

Мелибобоев А.Н., Ахмедов К.Х. Морфологические особенности печени при экспериментальном тетрациклиновом токсическом гепатите в условиях жаркого климата 202

Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Тагайалиева Н.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Острая токсичность, кумулятивные свойства препарата рутан из сумаха дубильного rhus coriaria (доклинические исследования безопасности) 205

Салихов Ш.И., Ощепкова Ю.И., Зиявитдинов Ж.Ф., Ajiaikebaier AISA, Jingshan SHEN, Бердиев Н.Ш., Мирзаахмедов Ш.Я. Лекарственный препарат рутан из сумаха дубильного rhus coriaria для терапии коронавирусной инфекции SARS-COV-2 у взрослых и детей 210

Сыров В.Н., Эгамова Ф.Р., Шахмурова Г.А. Влияние экдистена на метаболические процессы в головном мозге крыс при эмоциональном- болевом стрессе 218

Ташматов С.А., Ахмедов К.Х., Сурабова Ж.Ш. Морфологические особенности печени при внепеченочном частичном экспериментальном холестазе 221

Хожаназарова С.Ж., Ашурова Ф.К. Иммуногистохимические исследования яичников при пестицидной интоксикации у крыс 224

Якубова Р.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Выпова Н.Л., Тагайалиева Н.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Репродуктивная токсичность и генотоксичность препарата рутан из сумаха дубильного rhus coriaria (доклинические исследования безопасности) 226

Makhmudov L.U., Abdugafurova D.G., Tagayalieva N.A., Yuldashev H.A. Comparative study of hepatoprotective activity of C-4 and phosphogliv in vivo in acute toxic hepatitis caused by paracetamol

Meliboboev A.N., Akhmedov K.Kh. Morphological features of liver in experimental tetracycline toxic hepatitis in hot climate conditions

Rakhmonova G.G., Baratov K.R., Vypova N.L., Yakubova R.A., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov Zh.F., Tagayalieva N.A., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I. Acute toxicity, cumulative properties of the drug rutan from sumac tannin rhus coriaria (preclinical safety studies)

Salikhov Sh.I., Oshchepkova Yu.I., Ziyavitdinov Zh.F., Ajiaikebaier AISA, Jingshan SHEN, Berdiev N.Sh., Mirzaakhmedov Sh.Ya. Medicinal drug rutan from sumac tannin rhus coriaria for the treatment of coronavirus infection SARS-COV-2 in adults and children

Syrov V.N., Egamova F.R., Shakhmurova G.A. The effect of ecdystene on metabolic processes in the brain of rats under emotional and pain stress

Tashmatov S.A., Akhmedov K.Kh., Surabova J.Sh. Morphological features of the liver in extrahepatic partial experimental cholestasis

Khozhanazarova S.Zh., Ashurova F.K. Immunohistochemical studies of ovaries during pesticide intoxication in rats

Yakubova R.A. Rakhmonova G.G., Baratov K.R., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov Zh.F., Vypova N.L. Tagayalieva N.A., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I. Reproductive toxicity and genotoxicity of the drug rutan from sumac tannin rhus coriaria (preclinical safety studies)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Алиева А.В. Постковидные осложнения у пациентов с сахарным диабетом 233

ENDOCRINOLOGY

Alieva A.V. Post-Covid complications in patients with diabetes mellitus

ХИРУРГИЯ

Зупаров К.Ф., Файзуллаева Н.Я., Турсуметов А.А., Аскаров Т.А. Состояние оксидативного статуса организма у больных с послеоперационными вентральными грыжами при эндопротезировании 238

Рахимов Б.К., Расулов Х.А. Яллиғланиш жараёнининг перитонитдаги клиник-морфологик солиштирма тахлили 242

SURGERY

Zuparov K.F., Fayzullayeva N.Ya., Tursumetov A.A., Askarov T.A. The state of the oxidative status of the body in patients with postoperative ventral hernias during endoprosthetics

Rakhimov B.K., Rasulov.H.A. Comparative clinical and morphological analysis of the inflammatory process in peritonitis

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Каримов М.Ю., Якубджанов Р.Р., Исмаилов Н.У., Мамажонов Ш.Т., Кобилов Н.Р. Оценка эффективности антиалгических препаратов после восстановления передней крестообразной связки 247

TRAUMATOLOGY

Karimov M.Yu., Yakubjanov R.R., Ismailov N.U., Mamajonov Sh.T., Kobilov N.R. Evaluation of the effectiveness of antialgic drugs after the anterior cruciate ligament reconstruction

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Ибрагимова Г.Р., Хайитбоев Б.Ш., Орзикулов Ж. Ш. Клиническая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в Джизакской области — 252

ПЕДИАТРИЯ

Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф., Орзикулова С.Ф., Махсудова Г. Состояние системы гемостаза у новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности — 256

Тухтаева У.Д., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Клинико-анамнестическая характеристика новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом — 260

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Мусаходжаева Д.А., Жураева Д.М, Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б., Турдыева Д.О. Уровень ростовых факторов у женщин с физиологической беременностью и при плацентарной недостаточности — 265

Мусаходжаева Д.А., Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б. Уровень цитокинов у женщин с с преэклампсией — 269

Рахимов Р.А., Шарипова И. П., Суяркулова Д.Т., Шарапов С.М. Вирус папилломы человека, как фактор женского бесплодия — 272

ВИРУСОЛОГИЯ

Акрамова И.А., Файзуллаева Н.Я., Набиева У.П., Рауфов А.А. Диагностическое значение цитокинов и антител к одноцепочечной днк у больных с COVID-19 — 275

ОНКОЛОГИЯ

Тилляшайхов М.Н.,Ниёзова Ш.Х. Индивидуализация таргетной терапии больных колоректальным раком — 281

ТЕЗИСЫ — 285

ЮБИЛЕИ

Залялиева Марьям Валиевна (к 75-летию со дня рождения) — 311

Каримов Муродулла Юлдашевич (к 60-летию со дня рождения) — 312

DERMATOVENEROLOGY

Mavlyanova Sh.Z., Muminova S.R., Ibragimova G.R., Khayitboev B.Sh., Orzikulov Zh.Sh. Clinical characteristics of atopic dermatitis in children living in the Jizzakh region — 252

PEDIATRICS

Gulyamova M.A., Khodzhimetova Sh.Kh., Tursunbayeva F.F., Orzikulova S.F., Makhsudova G. The state of the hemostasis system in newborn children with sepsis born from mothers who suffered COVID 19 during pregnancy — 256

Tukhtaeva U.D., Rakhmankulova Z.Zh., Kamalov Z.S. Clinical and anamnestic characteristics of newborns with early neonatal sepsis — 260

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Musakhodjaeva D.A., Zhuraeva D.M., Eshimbetova G.Z., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B., Turdyeva D.O. The level of growth factors in women with physiological pregnancy and placental insufficiency — 265

Musakhodzhayeva D.A., Sadykova H.Z., Yeshimbetova G.Z., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B. Cytokine levels in women with preeclampsia — 269

Rakhimov R.A., Sharipova I. P., Suyarkulova D.T., Sharapov S.M. Human papillomavirus as a factor of female infertility — 272

VIROLOGY

Akramova I.A., Fayzullayeva N.Ya., Nabieva U.P., Raufov A.A. Diagnostic significance of cytokines and antibodies to single-stranded DNA in patients with COVID-19 — 275

ONCOLOGY

Tilyashaikhov M.N.,Niyozova Sh.H. Individualization of targeted therapy in patients with colorectal cancer — 281

THESES — 285

ANNIVERSARIES

Zalyalieva Maryam Valievna (to the 75th anniversary of birth) — 311

Karimov Murodulla Yuldashevich (to the 60th anniversary of birth) — 312



С ЮБИЛЕЕМ!

Центральная Азия – издревле является родиной выдающихся учёных. Речь идет не только о раннем средневековье, но и плеяде самоотверженных исследователей XX века, особенно в области медицины.

В современном научном мире медицины есть два направления, которые являются одними из самых молодых, самых сложных и самых «громких», это иммунология и медицинская генетика. Яркими показателями значимости этих двух трудноразделимых сфер медиицнской науки являются и доминирующая доля Нобелевских лауреатов за последние годы, и глобальные прорывы в революционных методах лечения и диагностики неизлечимых ранее наследственных заболеваний, рака, онкогематологии, вирусных заболеваний, трансплантологии, основанных на достижениях в иммунологии и генетике.

Ученые - врачи Узбекистана активно вносят свой значимый вклад в науку. В частности, уникальную научно-практическую деятельность в этих областях ведет Институт иммунологии и геномики человека Академии наук РУз, во главе с академиком Тамарой Уктамовной Ариповой.

Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан (ранее Институт иммунологии Академии наук Республики Узбекистан), был основан в 1985 году, как филиал Института иммунологии Министерства Здравоохранения СССР по инициативе академика Арипова Уктама Ариповича, академика Петрова Рэма Викторовича и академика Хаитова Рахима Мусаевича. В настоящее время он является единственным учреждением такого профиля на всей территории Средней Азии и Казахстана. Вот уже 20 лет с 2003 года институт возглавляется академиком Ариповой Т.У.

Тамара Уктамовна Арипова – выдающийся ученый в области иммунологии и медицинской генетики, чьи достижения получили признание не только в Узбекистане, но и далеко за его пределами.

Бесстрашное стремление к новому, невероятная трудоспособность, интуиция и умение раскрывать молодые таланты – эти качества она унаследовала от своего отца, заслуженного деятеля науки, Академика Академии наук Республики Узбекистана и Российской Академии медицинских наук, доктора медицинских наук, профессора Уктама Ариповича. Эти фундаментальные качества создали основу для достижения значительных успехов в научной и наставнической работе, социальных и общественных делах страны.

Арипова Тамара Уктамовна родилась в 1953 г. в г. Самарканде в семье служащих. В 1976 году с отличием окончила лечебный факультет Ташкентского государственного медицинского института. В 1979 году успешно защитила кандидатскую диссертацию и в 1992 году защитила докторскую диссертацию в г. Москве. С 1992 года по 2003 год работала заместителем директора по научной работе Института иммунологии АН РУз, организовала и возглавила лабораторию иммунопатологии детского возраста. С 2003 года Тамарахон Уктамовна Арипова возглавляет Институт иммунологии АН РУз. В 2007 году ей присвоено ученое звание профессора и в 2017 году - ученое звание академика.

Основные научные направления: а) иммунологические и иммуногенетические исследования механизмов развития вторичных иммунодефицитных состояний (ВИЧ/СПИД, гепатиты В и С, TORCH-инфекции, онкологические заболевания, аллергические, эндокринные, аутоиммунные) и разработка на их основе новых методов и технологий иммунологической и генетической диагностики у взрослых и детей; б) изучение этногенеза популяций Центральной Азии; в) разработка методов клеточной терапии.

Под ее руководством разработана карта иммунного статуса, иммунологического и генетического паспорта взрослого и детского населения Республики Узбекистан. Впервые в Центральной Азии разработан и внедрен в практику метод обнаружения генома вирусов в периферических клетках крови человека (вирус гепатита В и С, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейн-Барр и др.), разработан аппарат ПЦР-амплификатор «Сделай сам» для самостоятельной сборки и обучения студентов методу полимеразной цепной реакции.

Совместно с учеными Франции, Германии, Великобритании, Японии, России, Киргизии впервые в Центральной Азии проведены популяционно-генетические исследования народов Центральной Азии и Закавказья, обследовано более 20 этносов, создан банк ДНК всех Центрально-азиатских популяций (более 22 000 образцов).

Еще будучи заместителем директора Института иммунологии, по её инициативе впервые была организована, лаборатория детской иммунопатологии. Одними из значимых достижений в этом направлении были уникальные результаты по профилактике и лечению бронхиальной астмы у детей в Узбекистане, в рамках глобальной международной программы ISAAC. Было обследовано более 2500 детей.

За каждой научной работой, за каждым учеником, помимо кропотливого труда, стоят преданность своей професссии, сила убеждений, ответственность и вера в успех.

Масштаб профессиональной деятельности Тамары Уктамовны прослеживается в значимых международных результатах. Под ее руководством был успешно реализован глобальный международный проект InterPreGen 7-й рамочной программы Евросоюза посвященный вопросам наследственных факторов риска патологии беременных женщин Узбекистана, результатами которого стала генетическая карта факторов риска преэкслампсии, а также первый биобанк, признанный Евросоюзом.

Стремясь донести актуальные научные разработки в иммунологии и генетики до населения страны, в 2006 году Тамара Арипова инициировала организацию Научно-диагностического центра «Иммуноген-тест». Со дня основания центра, впервые в стране для пациентов и врачей стали доступны широкий спектр ПЦР-анализов - от инфекций до генетики рака молочной железы, совместимости органов и тканей для пересадки, иммунный статус, чувствительность к различным иммунным препаратам и многое другое.

Говоря обо всех сферах деятельности Ариповой можно смело начинать со слова «впервые». Впервые в стране заработал проект фонда Евросоюза, впервые в Узбекистане создан международный биобанк, появились первые иммунологические и генетические паспорта, впервые начал функционировать хозрасчетный центр иммуногенетического профиля, впервые директором Института иммунологии АН РУз стала женщина. В стране впервые появился диссертационный совет по аллергологии, иммунологии и медицинской генетики в стране и первые доктора, а также кандидаты наук защищались сразу по двум специальностям иммунология и генетика.

Отдельно стоит отметить одно из последних крупных реализаций научной школы Ариповой, создание первого регионального лидера в индустриальной биомедицине, научно-производственного комплекса ROSSA. В сложный период пандемии коронавируса этим производством были выпущены и предоставлены службе СЭС Республики, ПЦР тест-системы к SARS-CoV-2, которые значительно сократили расходы бюджета для приобретения импортных аналогов. На сегодняшний день, её ученики успешно выпускают более 60 видов биотехнологической продукции, качество которых подтверждается международными ИСО.

Выдающийся вклад Тамары Уктамовны также отражен в научных публикациях,которых насчитывается более 350, в том числе в одном из самых авторитетных журнале мира Nature. Издано 12 монографий, в том числе в соавторстве с российскими учеными, а также энциклопедия «Саломатлик».

Под ее руководством подготовлено 13 докторов и 13 кандидатов наук. Многие из них успешно продолжают заданный наставником вектор и являются признанными лидерами в своих направлениях, начиная от фундаментальной иммунологии и заканчивая промышленным биомедтехом. Арипова Т.У. с 2003 г. является главным редактором «Журнала теоретической и клинической медицины», членом редколлегии журнала «Инфекция, иммунитет и фармакология», «Иммунология» (Россия, Москва), «Педиатрия», «Проблемы биологии и медицины», «Вестник врача», «Биомедицина и практика»

Тамара Арипова – это яркий пример ученого, который своими исследованиями и научными разработками вносит весомый вклад в развитие медицинской генетики и иммунологии. Ее работы признаны многими научными зарубежными сообществами, и по сей день она продолжает активно заниматься научной деятельностью. Ведущие научные центры Европы и СНГ под ее координацией и руководством проводят ряд совместных исследований в разработке новых методов диагностики и лечения иммунодефицитных заболеваний.

Труды и заслуги Тамары Ариповой в качестве, преданной своему делу ученой получают высокое при-

знание не только в стране, но и за рубежом. Она была удостоена памятных медалей по случаю 20- и 25-летия независимости Республики Узбекистан. За выдающийся вклад в медицину и образцовую профессиональную деятельность Арипова Тамара награждена золотой медалью и дипломом Di Merito Европейской научно-промышленной палаты. В 2015 году за большой вклад в область иммунологии ученая удостоилась дипломом и золотой медалью Российского научного общества иммунологов. В 2019 году Президент Республики Узбекистан Шавкат Мирзиёев наградил Тамару Арипову орденом «Мехнат шухрати». В 2022 году она удостоена звания «Заслуженный деятель здравоохранения республики».

В 2023 году, академик Арипова Тамара Уктамовна также стала первой ученой Центральной Азии, которая была удостоена золотой медали «За выдающийся вклад в развитие медицинской генетики» от ведущего и крупнейшего в Европе центра медицинской генетики - ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Николая Павловича Бочкова». Это большой успех не только для Института иммунологии и геномики человека, но и знак признания для всей медико-генетической отрасли Узбекистана.

На сегодняшний день академик Арипова продолжает активные поиски в области иммунологических и иммуногенетических исследований механизмов развития первичных и вторичных иммунодефицитных состояний (ВИЧ/СПИД, гепатиты В и С, TORCH-инфекции, онкологические, аллергические, эндокринные и аутоиммунные заболевания), а также разработки на их основе новых методов и технологий иммунологической и генетической диагностики у взрослых и детей. Наряду с этим она осуществляет плодотворную деятельность по изучению этногенеза популяций Средней Азии и разработке методов клеточной терапии.

Тамара Арипова наряду с самоотверженными учёными нашей страны, верными научному и практическому наследию, оставленному великими учеными прошлого, вносит поистине ценный вклад в развитие современной медицины и повышение качества жизни людей. Мы верим, что научные и практические открытия, проводимые сегодня под руководством Тамары Ариповой, станут неисчерпаемым научным достоянием для будущих поколений.

Поздравляем с 70-летним юбилеем прекрасного человека, ученого, желаем здоровья, реализации научных планов и семейного благополучия!

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК 616.72-002.77-0532:612.017.1-07

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ В ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ибрагимов А.А., Ашурова Д.Т.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии,
Ташкентский педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади: *болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритни даволашда ген-инжинерли биологик препарат тоцилизумабни буюришга персоналлаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқиш.*

Мақолада ТБЮАни давосини оптималлаштириш ва самарадорлигини ошириш учун ген-инженерли биологик препарат тоцилизумабни буюришга персоналлаштирилган ёндашувлар зарурлиги исботлаган тадқиқотлар натижалари келтирилган. Даволашнинг давомийлиги, препаратнинг дозаси ва частотаси ҳар бир беморда клиник ва лаборатор кўрсаткичларининг динамикаси, айниқса АМЦВ ва нейтрофиллар миқдорига қараб белгиланиши керак. Ушбу ёндашувдан фойдаланиш касалликнинг дастлабки босқичларида фаоллигини камайтиришга ва лаборатор кўрсаткичларни меъёрлашишига, қисқа вақт ичида ремиссия босқичига ўтишга ёрдам беради, шунингдек, глюкокортикостероидлар, иммуносупрессантлар ва ностероид яллигланишга қарши дориларни кераксиз ва узоқ муддатли буюрилишини олдини олади.

Калит сўзлар: *болалар, тизимли бошланувчи ювенил артрит, тоцилизумаб, персоналлаштирилган ёндашувлар.*

SUMMARY

The aim of the study: *to develop personalized approaches to prescribing a genetically engineered biological drug, tocilizumab, in the treatment of juvenile arthritis with systemic onset in children.*

The article presents the results of studies that have proven that in order to optimize and increase the effectiveness of treatment for JA with systemic onset, a personalized approach to prescribing the genetically engineered biological drug tocilizumab is necessary. The duration of treatment, dose and frequency of the drug should be determined based on the dynamics of clinical and laboratory parameters, especially the level of AMCV and neutrophils, in each patient. The use of this approach helps to reduce disease activity at earlier stages and normalize laboratory parameters, transition to the remission stage in a shorter time, and also avoids unnecessary and long-term prescription of glucocorticosteroids, immunosuppressants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: *children, juvenile arthritis with systemic onset, tocilizumab, personalized approaches.*

Ювенильный артрит с системным началом (ЮАсСН) – одно из наиболее сложных для диагностики и лечения орфанных заболеваний детского возраста, характеризующихся высоким риском (до 25–50%) ранней инвалидизации вследствие деструктивного поражения суставов [5, 12].

Заболевание характеризуется самым высоким среди ювенильных артритов риском развития жизнеугрожающих состояний, включая синдром активации макрофагов (САМ) [11], поражение легких в виде легочной гипертензии, интерстициального поражения и альвеолярного протеиноза [14]. При поражении сердца в рамках перикардита и миокардита высока вероятность тампонады сердца и развития некурабельных аритмий, а экссудативный плеврит может привести к развитию гидроторакса [5, 12].

Формально являясь составной частью всех ювенильных артритов, ЮАсСН имеет принципиальные отличия в особенностях ответа на «традиционную» противоревматическую терапию, что проявляется в низкой эффективности нестероидных и базисных противовоспалительных препаратов [5, 12].

Применение глюкокортикоидов имеет временный, дозозависимый эффект, сопровождается развитием экзогенного гиперкортицизма, часто соперничающего по своим осложнениям с тяжестью течения основного заболевания [5, 12].

Благодаря появлению генно-инженерных био-

логических препаратов (ГИБП) в лечении ювенильных артритов (ЮА) произошла смена концепции самой цели терапии: если раньше целью лечения ЮА и других РЗ у детей являлись снижение активности заболевания, улучшение качества жизни, сохранение функциональной активности суставов, то в настоящее время целью терапии является достижение полной ремиссии заболевания или неактивной стадии болезни [1, 3, 4, 7, 13].

Отличительной чертой ГИБП является то, что по химической природе они являются белками или же другими макромолекулами, специфически воздействующими на определенные этапы развития воспалительного процесса. Данный механизм действия включает блокирование цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкины (ИЛ) 1, 6, подавление Т-клеточной активации и деплецию В-клеток, т.к. при ЮАсСН активируются пути врожденного иммунитета [8, 9, 10]. Эти пути обычно инициируются посредством распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессированными на клетках системы врожденного иммунитета, что вызывает активацию внутриклеточных сигнальных путей, приводя к активации фактора транскрипции NFkB. Транслокация активированного NFkB в ядро вызывает повышение уровня экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины, включая ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, ФНО-α и колониестимулирующие факторы. Эти цитокины благодаря своим эффектам, оказываемым на гипоталамус, костный мозг, печень и клетки сосудистого эндотелия, инициируют каскад воспалительных реакций. Поскольку передача сигнала посредством рецепторов ИЛ-1 и ИЛ-18 проходит через сигнальный путь TLR4, то для ИЛ-1 и ИЛ-18 характерны петли положительной обратной связи, которые в последующем вносят свой вклад в поддержание воспалительных ответов при ЮАсСН [2, 6].

Однако остаются открытыми вопросы, связанные с выбором базисного препарата либо ГИБП, частотой и последовательностью инициации или отмены препарата, сменой тактики лечения при неэффективности базисной терапии. В связи с этим одной из важных проблем современной ревматологии является проведение исследований по разработке персонифицированных методов и схем лечения, основанных на индивидуальном фенотипе пациента.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка персонифицированных подходов к назначению генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаб в терапии ювенильного артрита с системным началом у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на базе кардиоревматологического отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Работа основана на анализе результатов наблюдения 50 детей в возрасте до 18 лет с установленным диагнозом ЮАсСН.

Генно-инженерную биологическую терапию получали только дети с ЮАсСН при согласии родителей или официального представителя ребенка.

С целью оценки эффективности генно-инженерной биологической терапии дети с ЮАсСН были разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии:

1 группа (основная) – 30 (60%) больных, получавших в комплексном лечении генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) тоцилизумаб (Актемра);

2 группа (сравнения) – 20 (40%) больных, получавших комплексное лечение, включающее иммуносупрессоры, глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (рис.1).

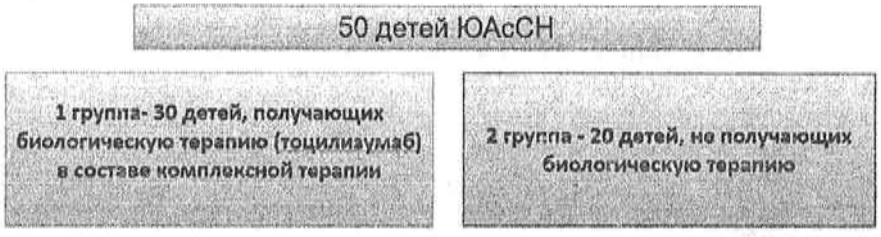


Рис. 1. Распределение детей с целью оценки эффективности генно-инженерной биологической терапии дети с ЮАсСН.

Больные 1 группы получали тоцилизумаб в дозе 12 мг/кг массы тела (при весе <30 кг) или 8 мг/кг (при весе >30 кг) внутривенно капельно каждые 4 недели (начальная терапия). Клинико-инструментальная и лабораторная оценка динамики заболевания проводилась непосредственно до начала терапии тоцилизумабом и далее каждые 3 месяца.

При анализе течения болезни и эффекта лечения учитывались следующие основные клинические проявления ЮАсСН: распространённость и характер суставного синдрома (за олигоартритический вариант суставного синдрома принималось вовлечение в воспалительный процесс ≤ 5 суставов, за полиартритический вариант – вовлечение ≥5 суставов); выраженность внесуставных проявлений (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, анемия, поражение глаз, за-

держка физического и полового развития); повышение активности лабораторных показателей (уровень СОЭ более 20 мм/ч, С-реактивного белка – более 10 мг/мл; число лейкоцитов в периферической крови; сдвиг влево в лейкоцитарной формуле; тромбоцитоз более 400 × 109).

Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале боли от 0 до 100 баллов.

Всем больным проведены общепринятые клинико-анамнестические, функциональные (ЭКГ, ЭхоКГ), инструментальные (рентгенография суставов и внутренних органов, ультразвуковое исследование внутренних органов, мультиспиральная компьютерная томограмма) и лабораторные методы (общий гематологический анализ, биохимический анализ крови с определением общего белка, альбумина, глюкозы, общего билирубин и его фракций, мочевины, креатинина, АлТ, АсТ, ЛДГ, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антистрептолизина-О, кальция, натрия, калия, магния, фосфора, хлоря) исследования.

Оценку физического развития детей проводили согласно стандартам роста и развития детей, рекомендованным ВОЗ (2006; 2009).

Иммунологические исследования, включающие определение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) с использованием биочип технологии RANDOX, проводились в клинико-лабораторном отделе РСНПМЦП. Контрольные значения содержания указанных цитокинов были представлены в инструкции по применению данной технологии.

Определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) проведено иммуноферментным методом (ИФА) на аппарате Multiskan FS (Германия), в клинико-лабораторном отделе РСНПМЦП.

Обработка, анализ и изучение материалов исследования проводились с использованием программы Statistica 6.0. Обработка вариационных рядов включала элементы сравнительной и описательной статистики. Рассчитывались среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), медиана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди разнообразных вариантов течения ЮАсСН отличается выраженной тяжестью общего воспалительного ответа, яркой полисиндромностью, тяжелой функциональной недостаточностью в острый период и большим риском развития в прогнозе деформирующего артрита [5, 12, 15].

В структуре клинических признаков у больных 1 группы выявлены следующие изменения:

- ЮАсСН с выраженными системными изменениями и артритом с различной степенью активности – 48,1%
- ЮАсСН с невыраженными системными изменениями и артритом с различной степенью активности – 44,2%
- ЮАсСН с признаками гемофагоцитарного синдрома – 5,8%

У детей с ЮАсСН суставной синдром в дебюте был ограничен артралгиями или периодически возникающим выпотом в суставах верхних и нижних конечностей. Стойкий артрит развился у 26,9% больных только через несколько месяцев от начала заболевания и у 73,1% больных – по истечению одного-двух лет.

Клинически у больных чаще регистрировалась активность II (44%) и III степени (48%). Активность I степени была выявлена у 8% пациентов.

Основными клиническими проявлениями заболевания у обследованных детей в обеих группах явились лихорадка 39-40° С (89,1%), пик которой приходился на дневное время, транзиторная пятнисто-папулезная сыпь (78,2%) и артрит (93,4%). Среди других симптомов у всех больных отмечались артралгии (100%) и генерализованная лимфоаденопатия (97.8%), гепатоспленомегалия (86,9%) и серозиты (26,08%) (рис.2).



Рис. 2. Частота клинических симптомов до лечения ГИБП больных с ЮАсСН.

Анализ лабораторных данных при системном воспалительном процессе показал наличие различной степени тяжести анемии у 84,4% больных, увеличение количества лейкоцитов – у 81,3% больных. Наиболее выраженными были повышение СОЭ и увеличение количества тромбоцитов, которые регистрировались у 87,5% больных. У 29 (90,6%) пациентов количество тромбоцитов было выше нормы.

Уровень С-реактивного белка у детей с ЮАсСН превышал допустимые значения в 15,2 раза ($p<0,01$) и составил в среднем 75,8±6,4 г/л.

АМЦВ указывает на вероятность формирования суставного синдрома, который чаще всего приводит к развитию значительной функциональной недостаточности суставов, что является обоснованием для раннего назначения активной, нередко агрессивной

терапии с целью предотвращения инвалидизации больного. У детей с ЮАсСН колебания АМЦВ в сыворотке крови варьировали от 0,8 до 30,5 ЕД/мл. При этом его средние значения были 7,1±0,5 ЕД/мл.

С гиперпродукцией провоспалительных цитокинов связывают развитие клинических проявлений болезни (лихорадка, полиморфная сыпь, серозит, увеличение размеров печени, селезенки и лимфатических узлов, деструктивный артрит; гемофагоцитарный синдром, остеопороз) и патологических изменений лабораторных показателей (лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперпродукция амилоида А, гаптоглобина, С-реактивного белка, фибриногена).

Таблица 1

Показатели цитокинов у детей с ЮАсСН

Показатели	Референсные значения	Больные ЮАсСН	P
ФНО-α, пг/мл	82-103	210,6±16,2*	≤0,001
ИЛ-18, пг/мл	103-146	239,5±12,4*	≤0,001
ИЛ-6, пг/мл	< 2,13	64,3±5,9*	≤0,001

Примечание: p – достоверность показателей относительно референсных значений.

Изучение содержания цитокинов в сыворотке крови больных показало, что уровень ФНО-α превышал референсные значения в 2,2 раза (p≤0,001) и его среднее значение составило 210,6±16,2 пг/мл (табл.1). Уровень ИЛ-18 также был достоверно высоким у детей (239,5±12,4 пг/мл) относительно референсных значений. Анализ сравнения уровня ИЛ-6 с допустимыми значениями показал, что его значения значительно превышали норму (64,3±5,9 пг/мл против 2,13 пг/мл, p≤0,001).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в патогенезе ЮАсСН центральную роль играет активация врожденной иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами.

При рентгенологическом исследовании пораженных суставов выявлены изменения, которые отличались только по срокам возникновения.

Основная цель лечения была направлена на достижение статуса неактивного заболевания у детей с ЮАсСН на фоне терапии тоцилизумабом. Клинико-инструментальная и лабораторная оценка динамики заболевания проводилась непосредственно до начала терапии тоцилизумабом и далее – каждые 3 месяца. На основе полученных данных проводилась коррекция лечения для каждого больного.

Через 3 месяца на фоне лечения отмечалась быстрая регрессия системных проявлений заболевания, включая и суставной синдром в 1-группе больных, а во 2 группе улучшение этих показателей наступало медленно (p≤0,01). В течение первых 3 месяцев в 1 группе больных побочных эффектов не отмечалось, и у пациентов без системных симптомов в этой группе доза ГКС была снижена (20%). Однако во 2 группе из-за длительной регрессии системных проявлений и суставных симптомов дозу ГКС снижали значительно медленнее, чем в 1 группе (рис.3).

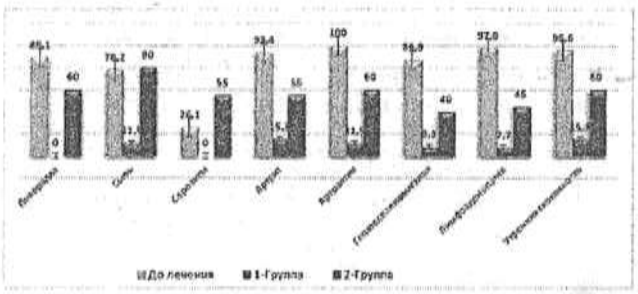


Рис.3. Динамика клинических показателей в сравниваемых группах через 3 месяца после применения ГИБП.

Динамика лабораторных показателей также выражалась снижением числа лейкоцитов, тромбоцитов, а также маркеров воспаления СОЭ и СРБ, как по сравнению с показателями до лечения, так и группы сравнения (рис.4).

Через 6 месяцев лечения у пациентов 1 группы исчезли все клинические признаки заболевания, сохранялись только такие лабораторные изменения, как анемия – у 4 (15.3%) больных и тромбоцитоз у 6 (23,07%) больных. Во 2 группе из клинических проявлений ЮА у 8 (40%) пациентов сохранялась лихорадка, у 14 (70%) – кожные высыпания, у 8 (40%) – симптомы артралгии и артрита. Лабораторные показатели свидетельствовали о наличии анемии у 10 (50%) больных, тромбоцитоза – у 11 (55%) больных, лейкоцитоза – у 5 (25%) больных, ускоренного СОЭ – у 9 (45%) больных и повышение СРБ – у 8 (40%) больных 2 группы. К данному времени у пациентов 1-группы уменьшились изменения суставов, и снижение дозы ГКС прошло успешно (30%). Однако у больных 2 группы, несмотря на лечение, возникли деформации и ограничения движений в суставах, что вызывало трудности в снижении дозы ГКС и способствовало рецидивированию заболевания (25%).

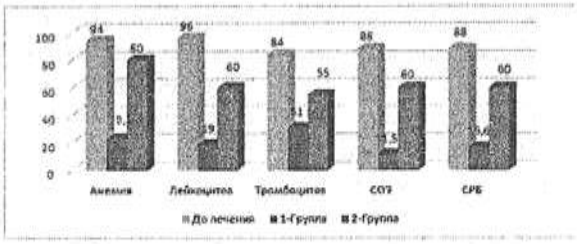


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей в сравниваемых группах через 3 месяца после применения ГИБП.

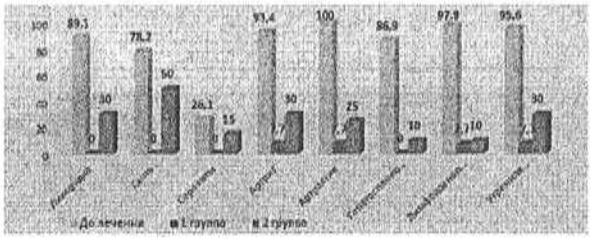


Рис. 5. Динамика клинических показателей в сравниваемых группах через 9 месяцев после применения ГИБП.

Изучение клинических особенностей течения ЮАсСН у детей, получавших в комплексной терапии тоцилизумаб, через 9 месяцев с начала лечения показало нормализацию клинических симптомов и лабораторных показателей у 92,3% пациентов. Исключением явился 1 больной из 1 группы с сохраненными изменениями в суставах (рис.5 и рис.6).

Среди больных 2 группы к 9-му месяцу лечения у 30% сохранялись такие клинические проявления, как повышенная температура тела, артрит и артралгии, высокие показатели СРБ, СОЭ и количества тромбоцитов, которые свидетельствовали о высокой активности заболевания у этих больных (рис.26 и рис.27).

У детей 1 группы побочных эффектов ГИБП на фоне лечения не наблюдалось и у 75% больных ГКС были успешно отменены. Во 2 группе побочное действие от препаратов наблюдалось у 2 (10,0%) пациентов с артериальной гипертензией, у 3 (15,0%) пациентов с синдромом Кушинга, у 2 (10,0%) пациентов с САМ, у 1 (5,0%) пациента с катарактой, у 1 (5,0%) пациента с туберкулезом и у 1 (5,0%) пациента с сепсисом.

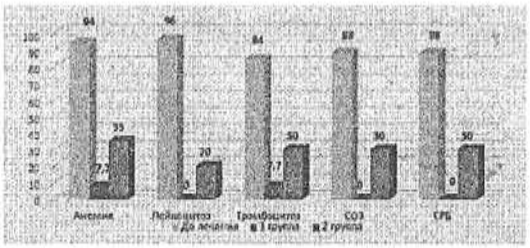


Рис.6. Динамика лабораторных показателей в сравниваемых группах через 9 месяцев после применения ГИБП.

Оценка эффективности лечения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по индексу JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score также показала преимущества применения ГИБП у детей с ЮАсСН (таб.2).

Таблица 2

Методы оценки эффективности терапии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по индексу JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)

Показатели	1 группа		2 группа	
	До	После	До	После
Общая оценка активности болезни врачом	6,1±0,4*^	2,2±0,16^	4,8±0,4	4,2±±0,3
Оценка активности болезни родителями/пациентом	7,1±0,5*	2,6±0,19^	6,1±±0,4	5,3±0.4
Количество пораженных суставов	7,2±0,5*^	1,3±0,09^	4,2±±0,3	4,1±±0,3
повышенный показатель СОЭ	2,5±±0,19*	0,1±0,009^	1,4±0,09	1,38±0,09
JADAS10	22,8±1,9*^	6,2±±0,4^	16,6±1,5*	14,9±1,3

Примечание: * - достоверность показателей до и после лечения (p≤0,01);^ - достоверность между показателями 1 и 2 групп

Изучение динамики уровня АМЦВ на фоне терапии показала, что у детей 1 группы его уровень сни-

зился в 4,8 раза по сравнению с показателями до лечения, тогда как во 2 группе только в 1,1 раза (p≤0,01) (рис.7).

Нами выявлена зависимость эффективности применения ГИБТ у детей с ЮАсСН от количественного содержания нейтрофилов в периферической крови. В зависимости от количества нейтрофилов в крови больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 7 (46,7%) больных, с нормальным содержанием нейтрофилов в крови, 2 группа – 8 (53,5%) больных с низким содержанием нейтрофилов в крови. Среди обследованных детей 2 группы нейтропения легкой степени (от 1 до 1,5×109/л) зарегистрирована у 75%, средняя степень (от 0,5 до 0,99×109/л) – у 25% больных. Для оценки эффективности были сравнены сроки уменьшения или исчезновения клинических симптомов заболевания.

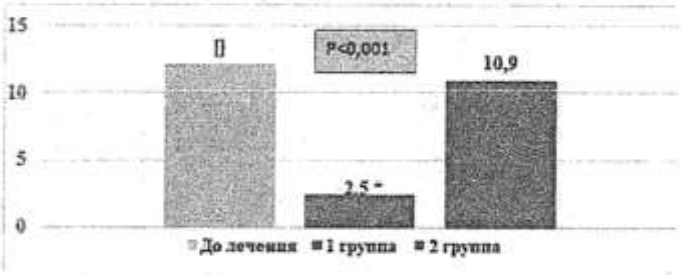


Рис. 7. Динамика уровня АМЦВ у детей с ЮАСН на фоне лечения.

Примечание: * - достоверность показателей до и после лечения (p≤0,01);P - достоверность между показателями 1 и 2 групп

В 1 группе детей с нормальным количеством нейтрофилов нормализация температуры тела была отмечена на 15-18 день после применения тоцилизумаба, тогда как во 2 группе детей с нейтропенией нормализация температуры тела наступила в 3 раза быстрее (4-5 дней) (p≤0,001). Уменьшение болей в суставах (артралгии) и других симптомов артрита имела такую же тенденцию: во 2 группе детей – через 18-22 дня, а в 1 группе – на 35-37 дни (p≤0,001). После получения тоцилизумаба исчезновение кожных высыпаний во второй группе было отмечено в 2 раза быстрее, то есть через 10-13 дней после лечения. У детей с нормальным содержанием нейтрофилов кожные высыпания исчезли только на 22-26 день (p≤0,001). Полученные результаты указывают, что у детей с нейтропениями эффект ГИБТ наступает быстрее, и клинические признаки заболевания уменьшаются и регрессируют в более короткие сроки.

Таблица 3

Средние показатели прибавки роста в течение 6 месяцев применения Тоцилизумаба

	девочки	мальчики
1 группа	7,6±0,6*	6,6±0,4*
2 группа	5,3±0,5	4,2±0,39

Примечание: * - достоверность показателей между сравниваемыми группами (p≤0,05).

Изучение показателей физического развития детей при применении ГИБП показала, что прибавка роста у детей 1 группы независимо от пола на фоне генно-инженерной терапии была достоверно выше, чем у детей группы сравнения (таб.3).

Так как основная цель терапии была направлена на снижение активности заболевания и достижение ремиссии, нами был проведен анализ количества больных, достигших ремиссии в зависимости от проведенного лечения. Количество больных, достигших ремиссии, было больше в группе детей, получавших ГИБП, и процент их составил 91,6% (рис.8).

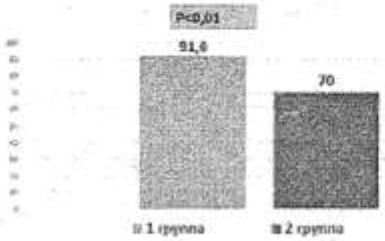


Рис. 8. Количество больных, достигших ремиссии в сравниваемых группах.

Примечание: P- достоверность показателей в сравниваемых группах.

Необходимо также отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение тоцилиз-

умаба. Частота побочных эффектов от применения препаратов достоверно чаще регистрировалась во 2 группе больных (p≤0,01) (рис.9). Как видно из рисунка, наиболее частыми побочными явлениями в обеих группах были гастродуодениты, инфекционные осложнения, общая слабость и повышение АД.

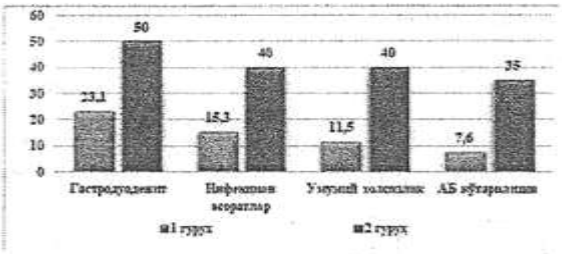


Рис. 9. Частота побочных явлений в зависимости от проведенной терапии у детей с ЮАсСН.

Частота рецидивов заболевания в течение года в 1 группе составила 15%, тогда как в 2группе сравнения этот показатель был равен 43,3% (рис.10).

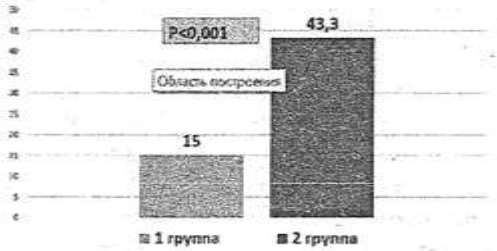


Рис. 10. Частота рецидивов у детей с ЮАсСН в зависимости от терапии.

Примечание: Р- достоверность показателей в сравниваемых группах

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в комплексную терапию ЮАсСН тоцилизумаба было правильным и подтверждают его высокую эффективность в лечении данного орфанного заболевания у детей.

Так, на основании анализа полученных клинико-лабораторных результатов каждого больного, через 6 месяцев от начала лечения у 26 (86,7%) больных интервал между инъекциями увеличили с 15 дней до 45 дней; 3 (10,0%) больных на данный интервал перевели через 8 месяцев. С переходом на интервал между инъекциями была также уменьшена дозировка препарата. На основании полученных результатов, нами была рекомендована следующая схема назначения тоцилизумаба: с 12 мг/кг массы тела снизили до 10 мг/кг (при весе <30 кг); с 8 мг/кг тела до 6 мг/кг (при весе >30 кг) внутривенно капельно. Только 1 больной (3,3%), у которого лечение было начато поздно, и с наличием сыпи и выраженных поражений 8 суставов, продолжал получать инъекции 2-х кратно каждый месяц на протяжении более 12 месяцев. Данные результаты свидетельствуют о необходимости персонифицированного подхода к лечению детей с ЮАсСН.

ВЫВОДЫ

1. Для оптимизации и повышения эффективности лечения ЮАсСН необходим персонифицированный подход к назначению генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаб. Длительность лечения, дозу и кратность препарата следует определять на основе динамики клинико-лабораторных показателей, особенно уровней АМЦВ и нейтрофилов, у каждого больного.

2. Применение данного подхода способствует на более ранних этапах снижению активности заболевания (на 3-й мес. от начала терапии), переходу в более короткие сроки в стадию ремиссии (на 6-й мес.) и ее удлинению, нормализации лабораторных данных (СОЭ, СРБ, Hb, лейкоциты, тромбоциты, АМВЦ), а также, что очень важно, позволяет избежать излишних и длительных назначений глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и нестероидных противовоспалительных средств, а также их отмены (ГКС – у 76,6% больных: у 20,0 % – к 3 мес., у 30,0% – к 6 мес. и у 26,6% – к 9 месяцу; метатрексат – у % больных к 9 месяцу).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Митенко Е.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Денисова Т.В., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М. Эффективность и безопасность терапии адалимумабом у детей с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. // Вопросы современной педиатрии. – 2012. –11 (1). –С.111–118.
2. Алексей А. Гром. Системный ювенильный идиопатический артрит: механизмы развития, мишени для генно-инженерной биологической тера-

пии. // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т.11(3). – С.28-33.
3. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом. // Педиатрия. – 2014. – 93 (3). –С. 67–71.
4. Зинчук И.Ю., Балунов П.А. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении ревматологических заболеваний. // В кн.: Практическая фармакоэкономика (2013). Том III. Ревматология, кардиология, травматология, эндокринология (научный сборник).М.: Форм Медиа, 2013 Жолобова Е.С., Конопелько О.Ю., Николаева М.Н., Розвадовская О.С., Ельяшевич В.Я., Афонина Е.Ю. Эффективность этанерцепта в лечении различных вариантов ювенильного идиопатического артрита. Вопросы современной педиатрии. – 2013. – 12 (6). – С. 115–119.
5. Каледа М.И., Никишина И.П. Лечение системного варианта ювенильного идиопатического артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике. // Педиатрия. – 2015. – Т.94 (2). – С.116-125.
6. Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Масалова В.В., Лихачева Т.С., Калашникова О.В., Часнык В.Г. Применение тоцилизумаба у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, резистентного к терапии метотрексатом. // Фарматека – Педиатрия. – 2015. – 1. – С. 66–75.
7. Матюнова А.Е., Брегель Л.В. современная терапия ювенильного артрита с применением генно-инженерных препаратов в региональном центре 3 уровня –результаты и проблемы. // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Vol. 2. – N5. – Part 2. – P.102-106.
8. Михельс Х., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. // Научно-практическая ревматология. – 2011. – 49 (1). – С. 78–93
9. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Генно-инженерная биологическая терапия у детей с ювенильным идиопатическим артритом и другими ревматическими заболеваниями в городе Москве. // В помощь практическому врачу. – 2015.
10. Alexeeva E.I., Baranov A.A., Denisova R.V., et al. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Patients with Severe Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Followed for 12 Months. // ISRN Immunology. Vol. – 2013 (2013), Article ID 548312, 8 pages
11. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J. Rheumatol. – 2007. – 34 (5). – P. 1133–1138
12. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. Philadelphia:W.B. Saunders. – 2011. – P. 211–235.
13. De Benedetti F, Ruperto N, Baildam E, et al. A14: Neutropenia With Tocilizumab Treatment Is Not Associated With Increased Infection Risk in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. // Arthritis & Rheumatology. –2014. – 66. – P. 23-24. DOI: 10.1002/art.38422
14. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary Hypertension and Other Potentially Fatal Pulmonary Complications in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.// Arthritis Care & Research. – 2013. – 65 (5). – P. 745–752.
15. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. (). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. – 2017. – №76 (6). – P. 960-977.

УДК: 616.37-004-053.2-07

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

Ахмедова Д.И., Шамсиев Ф.М., Узакова Ш.Б., Атажанов Х.П.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

ХУЛОСА

Мақолада клиник ва лаборатория тадқиқотлари натижалари келтирилган. Муковисцидозли болаларда бронх-ўпка тизимнинг асосий клиник белгилари: йўтал, нафас қисиши, хириллаш, ҳолсизлик ва иштаҳа йўқолиши кабилар кузатилди. Шифохонага ётқизилганда беморларнинг умумий аҳволи кўпинча оғир деб баҳоланди. Касалликнинг энг кенг тарқалган қўзғатувчилари S.aureus– (26%) ва Pseudomonas aeruginosa - (20%) деб белгиланди. Тадқиқот натижаларига кўра, CFTR генидаги мутацияларнинг учраш даражаси ва уларнинг табиати бўйича таъсири аниқланди. Шундай қилиб, муковисцидозли болаларда иммунитет тизимида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Ўзбекистонда кўп учрайдиган асосий 8та CFTR- CFTR – F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%) ген мутацияларининг муҳим роли аникланди.

Калит сўзлар: *муковисцидоз, мутация, болалар.*

SUMMARY

The article presents estimates of the results of clinical and laboratory studies. In children with cystic fibrosis, the main clinical symptoms of the bronchopulmonary system were: cough, shortness of breath, oral rales, lethargy and loss of appetite. Upon admission to the hospital, the general condition of the patients was assessed as severe. The most common pathogens of exacerbation of the disease were S. aureus - (26%). Pseudomonas aeruginosa - (20%). According to the results of the study, the frequency of mutations in the CFTR gene and their influence on the nature of the course were determined. The significant role of the 8 most common mutations of the CFTR – F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%) gene in Uzbekistan was revealed.

Keywords: *cystic fibrosis, mutation, children.*

Состояние здоровья детей и подростков – один из важнейших показателей благополучного развития общества и государства. По определению В.Ю. Вельтищева, «Здоровье – это состояние жизнедеятельности, соответствующее биологическому возрасту ребенка, гармонического единства физических и умственных черт, формирования адаптационных и компенсаторных реакций в процессе роста» [7].

Муковисцидоз – классическое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, вызываемое мутациями с потерей функции в одном гене, находящемся на плече седьмой хромосомы, который кодирует регулятор трансмембранной проводимости (CFTR) [2,5]. Нарушение в работе CFTR приводит к образованию густого, обезвоженного секрета сразу в нескольких системах органов, однако изменения в бронхолегочной системе оказывают наибольшее влияние на течение заболевания и являются основной причиной смертности [9]. Продолжительность жизни таких больных тесно связана, в первую очередь, с сохранением дыхательной функции, которая серьезно страдает из-за нарушений мукоцилиарного клиренса, что приводит к развитию тяжелых хронических инфекций дыхательных путей с раннего возраста и нарастанию дыхательной недостаточности [10]. Ведущую роль в прогнозе заболевания имеет функциональное состояние бронхолегочной системы. При муковисцидозе особенно резко ослабевают местные механизмы защиты на фоне респираторных вирусных инфекций, «открывающих ворота» для проникновения патогенных микроорганизмов – Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa и др. Главной причиной осложнений при муковисцидозе является хроническое инфицирование дыхательных путей Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae и бактериями других видов: Burkholderia cepacia complex, Achromobacter spp, метициллинрезистентный золотистый стафилококк, Stenotrophomonas maltophilia. В остальных случаях преобладает иная грамотрицательная флора [8].

Заболевание муковисцидозом чаще проявляется в грудном возрасте. При установлении диагноза «муковисцидоз» после первого года жизни в клинической картине доминируют отставание в физическом развитии и прогрессия респираторного синдрома, может встречаться стеаторея. В более позднем возрасте манифестируют формы заболевания, вызванные более «мягкими» мутациями [4]. Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти детей (95%) [3]. В последние десятилетия активно совершенствуются алгоритмы диагностики муковисцидоза. Понимание молекулярного механизма развития этого заболевания при различных вариантах мутаций в гене CFTR

позволяет сегодня достичь высоких результатов в реализации мероприятий, способствующих восстановлению функции дефектного белка CFTR [6]. Для дальнейшего совершенствования оказания медико-генетической помощи больным необходимо провести комплексные исследования и выявить все закономерности его развития, чтобы эффективно развивать патогенетическую терапию. Это шанс для больных на выздоровление [1].

Таким образом, несмотря на серьезные достижения в лечении детей с муковисцидозом, увеличение продолжительности и качества их жизни, это заболевание по-прежнему имеет тяжелое течение и в большинстве случаев неблагоприятный прогноз в будущем. Ранняя диагностика муковисцидоза обеспечивает своевременное лечение, в т.ч. на доклиническом этапе, повышает его эффективность, улучшает прогноз заболевания, позволяет предупредить развитие тяжёлых осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить микробиом дыхательного тракта и мутации гена CFTR у детей с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование 120 больных в возрасте от 2 мес. до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии, патологии раннего возраста и гастроэнтерологии РСНПМЦП МЗ РУз.

Материалом для бактериологического исследования являлись мокрота, глубокие мазки с задней стенки глотки, бронхиальный секрет при проведении бронхоскопии. В обработку данных включались результаты посевов с диагностически значимым титром (более 106 колоний образующих единиц).

Генетические исследования гена CFTR проведено у 45 детей с муковисцидозом. Исследования проводилось методом РТ-ПЦР с использованием реагентов «НПО-ДНК-Технология» и «Синтол», (г. Москва) в институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование у наблюдаемых больных муковисцидозом. Среди наблюдаемых нами детей преобладали девочки (54,2%). При изучении анамнеза жизни детей первыми симптомами заболевания со стороны дыхательной системы было постоянное покашливание, переходящее в приступообразный кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой у всех больных. Одышка смешанного характера наблюдалась у 19,2% детей.

На тяжесть течения и исходы муковисцидоза существенное влияние оказывает своевременность госпитализации и оказание врачебной помощи. На лечение и обследование наблюдаемые дети поступали в различные сроки от начала заболевания. Так, 16 (13,3%) детей поступали в стационар на 3-5-е сутки, 40 (33,3%) – на 5-7-е дни, 64 (53,3%) больных поступали на 8 и более дни болезни после безуспешного лечения на дому.

Общее состояние больных на день поступления было расценено как очень тяжелое – у 24 (20%), тяжелое – у 64 (53,3%) и средне тяжелое – у 32 (26,7%) детей.

У всех наблюдаемых больных тщательно анализировался анамнез жизни. Результаты анализа показали, что большинство больных муковисцидозом родились от II-III – 58 (49%) и I – 45 (37,5%) беременностей; и от IV и более беременностей – 17 (14,2%) детей.

На тяжесть заболевания у детей существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон. Анализируя фоновые состояния больных, мы установили, что у 112 (93,3%) детей наблюдались анемия I - II степени, аллергический диатез – у 60%, остаточные явления рахита – у 53,3%, гипотрофия - у 73,3% больных. У детей с муковисцидозом фоновые отягощения фактически уже являются сопутствующими заболеваниями, утяжеляющими в значительной степени течение основной патологии.

При поступлении в стационар, основными жалобами родителей у 107 больных детей были приступообразный, сначала сухой кашель (89,2%), у 97 (81%) – жирный стул, у 18 (15%) – приступы удушья, у 54 (45%) – одышка смешанного характера, у 67 (56%) – снижение аппетита, у 54 (45%) – вялость, у 112 (93%) – бледность, у 51 (42,5%) – нарушение сна, у 38 (32%) – насморк.

Среди 120 больных муковисцидозом хронический бронхит обнаружен у 30 (53,6%), рецидивирующий обструктивный бронхит – у 18 (32,5%), острая и рецидивирующая пневмония – у 29 (51,8%), бронхоэктазы – у 6 (11,6%), легочные буллы – у 1 (1,7%), выпадение слизистой прямой кишки – 1 (1,7%), задержка физического развития – у 30 (53,6%), хроническая панкреатическая недостаточность – у 39 (71,3%) больных.

Бронхолегочные изменения у детей играют решающую роль в клинической картине муковисцидоза и в 90% случаях определяют течение и прогноз заболевания. Это связано с развивающейся мукоцилиарной недостаточностью, нарушением работы реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Поэтому чрезмерно вязкая мокрота застаивается в дыхательных путях, прежде всего в мелких бронхах и бронхиолах, развивается мукостаз, затем присоединяется бактериальная флора и начинается воспалительный процесс.

Среди 120 обследованных нами больных МВ в диагностических титрах в бронхиальном секрете при бактериологическом исследовании мазка из зева было выявлено: Staf. aureus – в 26,0% случаев, Pseudomonas aeruginosa – 20,0%, Klebsiella pneumonia – 11,7%, Enterococcus – 4,2%, Staphylococcus epidermidis – 13,3%, Staphylococcus aureus / Pseudomonas aeruginosa – 20,0%, Escherichia coli / Staphylococcus aureus –

2,5%, Candida albicans / Pseudomonas aeruginosa – 2,5% случаев. На основании полученных результатов можно утверждать, что основными возбудителями МВ являются Staf. aureus и Pseudomonas aeruginosa (рисунок 1).

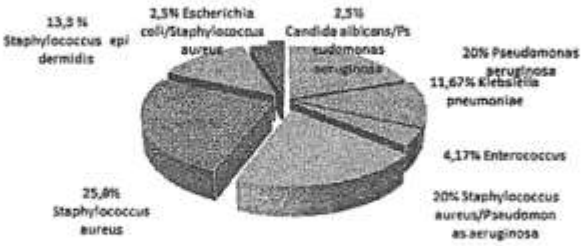


Рис. 1. Бактериологическое исследование у больных МВ, (%).

В Узбекистане нами были изучены более 2000 наиболее частых мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом, у 45 больных детей. Результаты анализа полиморфизмов мутаций гена CFTR у детей с МВ показало, что наиболее частой и достоверной была мутация CFTR-F508del у 31,0% детей в гомозиготном состоянии, также у 13,3% – 2143delT, у 8,9% – R709X, у 4,4% – Y569D и у 11,1% – N1303K детей в гомозиготном состоянии. В гетерозиготном состоянии F508del/G85E – 4,4%, 451del8 / F508del – 6,7%, 2143delT / Y569D – 8,9%, 546insCTA / F508del – 4,4% и у троих детей было выявлено носительство по мутации – 451 del8/n, F508del/n, 2143delT/n. Все дети с идентифицированными мутациями CFTR-F508del и CFTR-2143delT клинически характеризовались тяжелым течением МВ. При этом в наших исследованиях выявлены пять ранее неописанных мутаций CFTR-451 del8, R709X, Y569D, 546insCTA, G85E. Три новых варианта мутаций выявлены у больных в гетерозиготном состоянии, в сочетании с одной из частых мутаций гена, и два новых варианта встречались в гомозиготном состоянии. При анализе данных генетических вариантов гена CFTR у больных с МВ были определены «тяжелые» и «мягкие» мутации. У 120/45 больных с двумя идентифицированными CFTR аллелями определены 8 разных мутаций: 5 из них относятся к «тяжелым»; 3 – к «мягким» в соответствии с тяжестью поражения поджелудочной железы. Группу больных МВ с «тяжелыми» генотипами составили 31 ребенок с двумя «тяжелыми» мутациями – мутациями I, II и/или III классов; в группе с «мягкими» генотипами – 14 больных, имеющих, по крайней мере, одну «мягкую» мутацию – мутации IV, V или VI классов (рисунок 2).

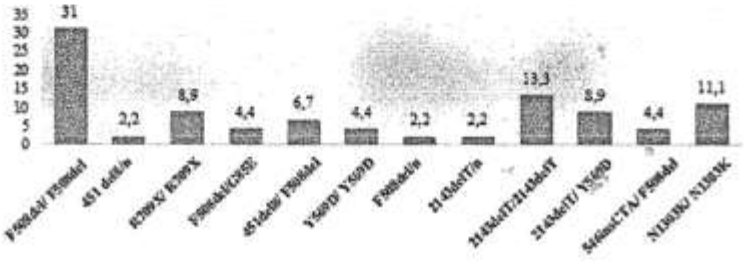


Рис. 2. Результаты мутации гена CFTR в Узбекистане.

Таким образом, муковисцидоз развивается на фоне неблагоприятного течения пери– и интранатального периодов, наследственно отягощенного преморбидного фона, сопутствующих и перенесенных заболеваний, что может привести к неблагоприятному течению заболевания. При бактериологическом исследовании мазка из зева у детей с МВ было установлено, что самый наибольший процент приходится на долю Staf. aureus и Pseudomonas aeruginosa. Частоты мутаций в гене CFTR в наших исследованиях сопоставимы с данными по мировой популяции больных муковисцидозом, что свидетельствует о репрезентативности выборки.

ВЫВОДЫ

1. На тяжесть заболевания у детей с МВ существенное влияние оказывает неблагоприятный преморбидный фон. У детей с муковисцидозом фоновые отягощения фактически уже являются сопутствующими заболеваниями, утяжеляющими в значительной степени течение основной патологии.

2. При муковисцидозе у детей в этиологической структуре диагностически значимыми являются штаммы Staf. aureus – 26,0%, Pseudomonas aeruginosa – 20,0%, Klebsiella pneumonia – 11,7%, Enterococcus – 4,2%, Staphylococcus epidermidis – 13,3%, Staphylococcus aureus / Pseudomonas aeruginosa – 20,0%, Escherichia coli / Staphylococcus aureus – 2,5%, Candida albicans / Pseudomonas aeruginosa – 2,5% случаев, что необходимо учитывать при назначении лечения.

3. Информативными диагностическими аспектами больных муковисцидозом являются высокая

частота мутации гена CFTR delF508 в генотипе больных, что несомненно предрасполагает к тяжелому течению заболевания с генетически обусловленной недостаточностью функции поджелудочной железы; выявлена достоверная роль наиболее часто встречающихся в Узбекистане и установлены восемь мутаций гена CFTR – F508del (31,0%), 2143delT (13,3%), N1303K (11,1%), 451 del8 (2,2%), R709X (8,9%), Y569D (4,4%), 546 insCTA (4,4%), G85E (4,4%), что позволяет своевременно проводить коррекцию терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюпова Г.Р., Минниахметов И.Р., Хусаинова Р.И. Проблемы и достижения в изучении клиникогенетических аспектов муковисцидоза. // Казанский мед. ж. – 2022. –103(4). – С.628–640
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И. и соав. Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации / Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Российское респираторное общество, Российское трансплантологическое общество, Ассоциация детских врачей Московской области. – 2021. – С. 225.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н. Полевиченко Е.В., Белевский А.С., Кондратьева Е.И., Симонова О.И., Каширская Н.Ю., и соав. Современные подходы к ведению детей с муковисцидозом. // Педиатрическая фармакология. – 2022. –19(2). –С.153–195.
4. Войтович Т.Н., Бобровничий В.И., Чистый А.Г. Муковисцидоз у детей. Современные особенности клиники, диагностики и лечения // Медицинский журнал. – 2020. – № 2 (72). – С. 130-134.
5. Кондратенко О.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Поликарпова С.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. –№ 3. – С. 6.
6. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2020. // Пульмонология. – 2021. – 31(2). – С.135–146.
7. Макаров В.В. Формирование ценностного отношения к здоровью и здоровому образу жизни обучающихся суворовского военного училища: воспитание в современном культурно-образовательном пространстве. // Сборник статей VIII всероссийской научно-практической конференции. Том 8. отв. ред. О.К.Позднякова. Самара; Москва. –2020. – С.49-54.
8. Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Степаненко Т.А. Сравнительная характеристика и особенности клинической картины заболевания взрослых больных муковисцидозом с хроническим инфицированием нижних дыхательных путей Pseudomonas aeruginosa и другой грамотрицательной неферментирующей флорой // Русский медицинский журнал. // Медицинское обозрение. – 2020. –Т. 4. –№ 4. – С. 186-191.
9. Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Капранов Н.И. и соав. / Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращением). // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2017. – 96 (2). – С. 90-98.
10. Caverly L.J., LiPuma J.J. /Cystic fbrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2018. –12 (10). –P. 857-865.

УДК 616:612.017.11

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ОШИБОК ИММУНИТЕТА (ВОИ) БЛАГОДАРЯ ИЗВЕСТНЫМ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ БОЛЕЗНИ (обзорная статья)

Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Полатова Д.Ш., Искандаров Ш.Т., *Каландарова А.Н., *Жиемуратова Г.К., Хабибулаев Ш.З., Адылов Д.Г., Убайдуллаев С.А., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Розумбетов Р.Ж., Касимова М.С., Акбаров У.С., Шер Л.В., Ильчибаева А.Б., Алимова Д.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии МЗ РУз,
*Нукусский филиал Института иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. *Туғма иммунитет танқислиги бўлган беморларни аниқлашга ҳисса қўшадиган иммунитетнинг туғма хатоларининг энг кенг тарқалган ва характерли аъзоларга хос клиник кўринишлари бўйича адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *Муаллифлар умуман педиатрия хизмати иши учун зарур бўлган ва туғма иммунитет танқислигини аниқлаш ва ташхислашга қаратилган ИУИ клиник диагностикасининг энг муҳим жиҳатларини таҳлилий излаш, таҳлил қилиш ва тизимлаштиришни амалга оширдилар.*

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. *Сўнгги пайтларда айрим клиник кўринишларини диагностика қилиш соҳасида етарли билим ва тажриба мавжуд. Бироқ, гетероген намоён бўлиши кўплаб шифокорлар учун диагностика муаммоларини келтириб чиқаради. Ушбу шарҳ туғма иммунитет танқислигининг дифференциал диагностикаси учун шифокорни ушбу белгиларни биринчилардан бўлиб кўриб чиқишга ундаш мақсадида адабиётда келтирилган туғма иммунитет танқислигининг органларга хос белгилари ҳақида маълумот беради.*

Хулоса. *Туғма иммунитет танқислигининг маълум белгиларига қарамай, педиатрия хизматини аниқлаш ва ҳушёрлик муаммоси энг долзарб бўлиб қолмоқда. Маълумки, бу ҳолатда эрта ташхис қўйиш туғма иммунитет танқислиги билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини сақлаш ва яхшилашнинг деярли зарур элементидир. Бундан ташқари, ушбу касалликларни жалб қилинган аъзолар бўйича таснифлаш ва ҳар бир органда касалликнинг барча кўринишларини ҳисобга олиш туғма иммунитет танқислиги билан боғлиқ касалликларни яхшироқ тушунишга олиб келиши мумкин.*

Калит сўзлар: *иммунитетнинг туғма хатолари, туғма иммунитет танқислиги, иммунодиагностика, органларга хос белгилар.*

SUMMARY

The aim of the study. *To study the literature data on the most common and characteristic organ-specific clinical manifestations of congenital errors of immunity, contributing to the identification of patients with congenital immunodeficiency.*

Material and methods of research. *The authors carried out an analytical search, analysis and systematization of the most important aspects in the clinical diagnosis of IUI, necessary for the work of the pediatric service as a whole, and aimed at identifying and diagnosing congenital immunodeficiency.*

Results and their discussion. *Recently, there has been enough knowledge and experience in the field of diagnostics of some clinical manifestations of congenital errors of immunity. However, heterogeneous manifestations of congenital errors of immunity present diagnostic problems for many doctors. This review provides information about the organ-specific signs of congenital errors of immunity, which are given in the literature, in an effort to encourage the doctor to consider these signs among the first for the differential diagnosis of congenital errors of immunity.*

Conclusions. *Despite the known signs of congenital errors of immunity, the problem of detection and alertness of the pediatric service remains the most urgent. It is known that early diagnosis in this case is an almost necessary element of preserving and improving the quality of life of patients with congenital errors of immunity. Moreover, the possibility of classifying these disorders by the organs involved and considering all manifestations of the disease in each organ can lead to a better understanding of diseases associated with congenital errors of immunity.*

Keywords: *innate errors of immunity, innate immunodeficiency, immunodiagnostics, organ-specific signs.*

Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) включают в себя группу более 450 генетических иммунологических нарушений, которые приводят к измененному функционированию иммунитета и развитию осложнений заболеваний [5,9]. Сегодня в литературе отмечен широкий спектр клинических проявлений, связанных с ВОИ. Последнее десятилетие характеризуется ощутимым улучшением молекулярной диагностики ВОИ. Тем не менее, вопросы диагностики и выявления детей с такими патологиями остаются наиболее актуальными и нерешенными, что в первую очередь связано с отсутствием настороженности у педиатрической службы в целом [1,2,8,10]. Анализ клинических проявлений ВОИ показал зависимость клиники, органоспецифичности и тяжести заболевания от мутации ассоциированного гена [3,6,9,11].

Следовательно, в результате недостаточной осведомленности и настороженности педиатров в отношении ВОИ, разнообразия клинических проявлений заболевания, а также отсутствия специфических диагностических признаков и маркеров данной патологии, в различных регионах мира отмечается неуклонный рост числа недиагностированных случаев ВОИ [11,12,15,16]. Поскольку не существует единых клинических алгоритмов диагностики ВОИ и патогномоничных признаков каждого отдельного заболевания, накопленные знания и опыт, основанные на изучении характерных органных нарушений, основных жалоб пациента и результатов физикального осмотра, поможет врачам ощутимо облегчить раннюю диагностику данных орфанных патологий [11,15].

Несмотря на многообразие описанных нозологий ВОИ, большинство из них базируются только на клинических проявлениях, а генетически и/или молекулярно не верифицированы. Надеемся, что сможем помочь клиницистам и педиатрической службе в целом научиться заподозрить и безошибочно распознать Врожденные ошибки иммунитета и свести к минимуму последствия, связанные с поздней диагностикой [3,4,7,14]. Известно, что дефекты иммунной системы делятся на две основные категории: первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) [10,11,13,16]. Врожденный или первичный иммунодефицит характеризуется повышенной восприимчивостью к различным рецидивирующим инфекциям, заболеваемостью злокачественными новообразованиями, аутоиммунными, атопическими и лимфопролиферативными патологиями [12].

Так, установлено, что клинические проявления могут варьировать от бессимптомных (выявляемых при скрининге новорожденных или семейных генетических тестов) до тяжелых иммунологических дефектов, вовлекающих в патологический процесс неиммунные органы [5,9].

Поскольку, неправильное лечение обусловливает высокий уровень смертности пациентов с ВОИ, наиболее важным шагом врача является своевременная клиническая диагностика болезни, в основном, в условиях отсутствия лабораторного постнатального скрининга новорожденных. Подозрение на врожденный иммунодефицит при дифференциальной диагностике возникает на основании знания неспецифических симптомов ВОИ. В данной статье анализируются наиболее распространенные и характерные проявления ВОИ в различных органах и системах, что позволит клиницистам дифференцированно заподозрить у пациентов врожденный иммунодефицит.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ и изучить литературные данные о наиболее распространенных и характерных проявлениях ВОИ, способствующих выявлению пациентов с врожденными иммунодефицитами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы провели аналитический поиск, разбор и систематизация наиболее важных аспектов в клинической диагностике ВОИ, необходимых для работы педиатрической службы в целом, и направленных на выявление и диагностику врожденных иммунодефицитов. В обзоре освещены данные свежих источников литературы, которые представляют собой обширный материал, посвященный изучению ВОИ в мире, и позволяющий оценить актуальность данных исследований. Статья носит информационный характер и будет полезна для практической медицины, особенно для детского здравоохранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, наиболее частыми клиническими проявлениями ВОИ являются дыхательные или респираторные расстройства. Из них выделяют общие и необычные симптомы заболевания. Следует отметить, что такое разделение характерно для большинства органоспецифических проявлений [3,6,14,15]. Так, к общим дыхательным органоспецифическим проявлениям ВОИ относится атопия, которая является характерным признаком селективного дефицита иммуноглобулина А, общего вариабельного иммунодефицита и доминантно-негативного дефекта.

Наряду с этим, бронхиальная астма зачастую может являться маркером врожденного иммунодефицита и применяться в диагностике таких нозологий, как Гипоплазия хряща и волос, а также и селективного дефицита IgM [2,6]. Хронический кашель, бронхит и плеврит являются патогномоничными признаками ОВИНа, Х-сцепленной агаммаглобулинемии [5,14]. Бронхоэктазы часто встречаются при первичном дефиците антител, дефиците подкласса, дефектах презентации антигена, хронической гранулематозной болезни, муковисцидозе, первичной цилиарной дискинезии и др. [15].

К необычным респираторным клиническим проявлениям ВОИ относят иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких при недостатке антител, цитотоксическом Т-лимфоцитарном антигене 4, гаплонедостаточности и дефиците липополи-

сахарид-чувствительного [8,9,10,13]. Лимфоидный интерстициальный пневмонит выявляют у пациентов с ОВИН [9]. Гранулематозно-лимфоцитарное заболевание легких представляет собой мультисистемное заболевание, наблюдаемое в основном при нарушении Т-клеток и ОВИНе [1,4,8,13].

Патологические симптомы ВОИ со стороны ЛОР органов, которые встречаются также часто, как и респираторные. К общим проявлениям ВОИ относятся потеря слуха, которая часто диагностируется у пациентов с синдромом Кабуки, дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатазы (G6PC3), ретикулярной дисгенезией и дефицитом АДА [1,4]. Диагноз нейросенсорной тугоухости, поставленный специалистом, может свидетельствовать о наличии HIES с мутациями *PGM3* и DGS [2,4,5]. Хронический средний отит и глухота являются наиболее частыми осложнениями ЗПА [2,5]. Рецидивирующий наружный отит проявляется при XLA и CGD [3,5]. Многие авторы сообщают о фарингите при SCID. Наряду с этим, тяжелый фарингит и ларингит коррелируют с возникновением HIES и SIgAD [1,8,16]. Тонзиллит отмечается у пациентов с ОВИН, APDS и Х-сцепленным HIGM [1,3,16]. Ринит, тонзиллит, аденотонзиллит и перитонзиллярные инфекции должны насторожить врачей относительно HIES, SIgAD и синдрома гипер-IgM (HIGM) [3,4,9,11]. При ОВИНе сообщается о перитонзиллярном абсцессе [2]. Имеются сообщения о связи аденотонзиллярной гипертрофии, приводящей к обструкции верхних дыхательных путей, с АТ, индуцированной активацией цитидиндезаминазы (AID) и дефицитом урацил-ДНК-гликозилазы (UNG), а также APDS [2,12]. Паротит является проявлением SIgAD, изолированного дефицита подкласса IgG3 и случаев ОВИНа [2].

Ниже описаны офтальмологические общие и необычные клинические проявления ВОИ. К общим относят конъюнктивит, который выступает важным ключом к постановке диагноза ЗПА [1,2]. Конъюнктивит также наблюдается при SIgAD, SIgMD, WAS, аутоиммунной полиэндокринопатии, кандидозной эктодермальной дистрофии (APECED) и LAD типа I [1,4,14,15]. Рубцевание роговицы, вторичное по отношению к конъюнктивиту, известно, как осложнение CGD, WAS, APECED и XLA [1,3]. Язвенный кератит может указывать на ХГД и СВО [2,5]. Макулярный отек и увеит характерны для ХГБ [7]. Сообщается об увеите при синдроме Блау, сердечно-сосудистых заболеваниях и дефиците мевалонаткиназы (MKD) [7,16]. Выявление у больного рецидивирующего «ячменя» на фоне золотистого стафилококка и блефарита SIgMD, стоит в числе первых симптомов в дифференциально-диагностическом списке [2,5].

К необычным признакам относятся кровоизлияние в стекловидное тело, которое наблюдается при ХГБ или ОВИНе [2,7]. Отслойка сетчатки может свидетельствовать о ХГБ и хроническом кожно-слизистом кандидозе (КМС) [2]. Пигментный ретинит может предшествовать диагнозу CVID [4,8]. Осведомленность о васкулите сетчатки и двустороннем оптическом неврите может помочь клиницистам диагностировать ОВИН [3,7]. Атрофия зрительного нерва и миопия также упоминаются при гуморальных вариантах иммунодефицита. Бледность зрительного нерва и дерматит век задокументированы как клинические проявления ХГБ [8]. Извитые сосуды сетчатки, наклон зрительных нервов, нависание век, косоглазие, птоз и амблиопия являются отличительными чертами СГС [3,13,15]. WAS может проявляться некротизирующими высыпаниями на веках и их экземой [8,12].

Наибольшую группу характерных органоспецифических признаков составляют гематологические и онкологические проявления. Так, к общим относят панцитопению у детей [1,3,15,16]. Аутоиммунная цитопения наблюдается при APDS, аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме (ALPS), CVID, SIgAD, STAT1 GOF, *STAT3* GOF, DGS, полиэндокринопатии иммунной дисрегуляции, Х-сцепленной энтеропатии (IPEX), гаплонедостаточности CTLA-4 и дефиците LRBA, WAS, доминантно-негативных дефектах *CARD11*, дефиците *ICOS*, дефиците пуриннуклеозидфосфорилазы (PNP) и SCID (вторичный по отношению к гипоморфным мутациям, таким как мутации *RAG1* и *ORAI1*) [1,5,11,15]. Дефекты тромбоцитов являются задокументированными осложнениями при СВО [1,2]. IPEX и SDS также могут проявляться тромбоцитопенией. Микротромбоцитопения наблюдается при СВО [3,6]. О идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) сообщают при ХГГ, ОВИНе и ДГС [1,3,7,8]. Эозинофилия имеет ассоциации с синдромом Оменна [15,16]. Лимфома может служить диагностическим ключом к XLP, АТ, CVID, NBS, синдрому Блума, ALPS, дефициту ДНК-лигазы IV, WAS и СНН [3,13]. AD-HIES с мутациями *STAT3* характеризуются предрасположенностью к возникновению неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, диссеминированной анапластической лимфомы, а также диффузной В-крупноклеточной лимфомы [4,15,16]. Специалисты, которые сталкиваются с пациентами, страдающими лимфомой, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), должны знать о DGS и CVID [5,8]. Лимфома, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр (EBV), описана при синдроме Артемиды, DGS, дефиците гуанил-высвобождающего белка 1 (RASGRP1) RAS, дефиците CD70 и CD27, XLP, мутациях в SH2D1A, XIAP и ITK, дефиците *PRKCD*, *MST1*, Коронин-1А, *CTPS1*, *CD137*, *MAGT1* или *CARMIL2* [3,13,15,16].

Также предполагается, что рак желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи, молочной железы, легких и эндометрия указывает на синдром Блума [16]. Пациенты с ОВИН также склонны к раку желудка [16]. Синдром Линча (СЛ), вызванный мутациями в любом из 4 генов (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*),

может быть связан с раком желудка, толстой кишки, яичников и эндометрия [15]. Опухоль Вильмса наблюдается при синдроме Блума и ДГС [6,8]. Отсутствие или гипоплазия тимуса и аномальный эпителий тимуса на рентгенограмме грудной клетки или при компьютерной томографии, могут навести врачей на мысль о SCID, DGS, AT, дефектах презентации антигена, дефиците PAX1 [2,7].

К общим дерматологическим клиническим признакам относятся атопический дерматит (АД), который коррелирует с AD-HIES (синдром Джобса), IPEX, синдромом Нетертона, дефицитом PGM3, дефицитом DOCK8, STAT3 GOF, синдромом Оменна, активированной молекулой адгезии лейкоцитов (*ALCAM*) и гиперэозинофилией [12,15]. Крапивницеподобная сыпь может появляться у пациентов с мутациями APECED, PLAID, *ADGRE2,* семейным холодовым аутовоспалительным синдромом (FCAS), синдромом Макла-Уэллса (MWS) и мультисистемным воспалительным синдромом с неонатальным началом (NOMID) [1,5,11,14]. Рецидивирующие уритикарные высыпания отмечаются при HIES (синдром Хиоба или синдром Бакли) [2,6]. При синдроме Блума выявляются чувствительные к солнцу кожные поражения и гипо- или гиперпигментированные кожные поражения. Некоторые пациенты с ВОИ имеют повышенную восприимчивость к светочувствительным высыпаниям. Папуло-эритематозная кожная сыпь является клиническим признаком синдрома Блау. Петехии и пурпура служат подсказкой для идентификации WAS [4,7]. Телеангиэктазии являются общим признаком AT-подобных расстройств и синдрома Блума [1,6,8,13].

Очень много ревматологических проявлений, к которым относят артрит, который проявляется при Х-сцепленном дефиците CD40L, SIgAD, *STAT3* GOF, синдроме Блау, APDS, дефиците MHC I, ALPS, DGS, IPEX, WAS, XLA, дефиците *ICOS*, дефиците PNP и SCID [1,5,7,10,14].

К общим клиническим проявлениям заболевания почек при ВОИ относится гломерулонефрит, который наблюдается при APDS [1,8,14,16]. Аномалии/агенезия почек и гидронефроз выявляются при DGS [1,5]. О гранулеме почек сообщается при синдроме Блау [5,6]. Пузырно-почечно-генитальная аномалия проявляется синдромом CHARGE, дефицитом G6PC3 и синдромами Мальпуеча, Михельса, Мингарелли и Карневале [1,10].

Таким образом, гетерогенные проявления ВОИ представляют собой диагностические проблемы для врачей, мы попытались пролить свет на участие патологических изменений некоторых органов или систем в появлении настороженности в отношении ВОИ.

В этом обзоре мы постарались представить информацию об органоспецифических признаках ВОИ, которые приведены в ограниченной медицинской литературе, стремясь побудить врача рассматривать эти признаки в числе первых для дифференциальной диагностики ВОИ. Представленные данные при различных типах ВОИ могут служить для врача практическим путеводителем по определению правильной диагностической и лечебной стратегии. Однако важно отметить, что для проведения будущих исследований необходимо улучшить выявление пациентов с ВОИ и медицинское обслуживание. Надеемся, что дальнейшее изучение и исследование, связанных с ВОИ клинических проявлений будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и увеличению их продолжительности жизни.

ВЫВОДЫ

Несмотря на известные признаки ВОИ, проблема выявления и настороженности педиатрической службы остается наиболее актуальной. Известно, что ранняя диагностика в данном случае является практически необходимым элементом сохранения и улучшения качества жизни пациентов с ВОИ. Более того, возможность классификации этих расстройств по вовлеченным органам и рассмотрение всех проявлений заболевания в каждом органе может привести к лучшему пониманию заболеваний, связанных с ВОИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, Mirminachi B, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Important differences in the diagnostic spectrum of primaryimmunodeficiency in adults versus children. Expert Rev ClinImmunol. 2015;11(2):289-302.2.
2. Abolhassani H, Tavakol M, Chavoshzadeh Z, et al. Nationalconsensus on diagnosis and management guidelines for primary immunodeficiency.Immunol Genet J. 2019;2(1):1-21.
3. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, et al. The lung inprimary immunodeficiencies: new concepts in infection andinflammation.Front Immunol. 2018;9:1837.
4. Bricmont N, Alexandru M, Louis B, Papon JF, Kempeneers C. Ciliary videomicroscopy: a long beat fromthe European respiratory society guidelines to therecognition as a confirmatory test for primary ciliarydyskinesia. Diagnostics. 2021;11(9):1700.
5. Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS,Solé D. Pulmonary complications in patients with antibodydeficiency.Allergol Immunopathol. 2011;39(3):128-132.
6. Dadkhah M, Aghamohammadi A, Movahedi M, Gharagozlou M. Atopic manifestations: dermatitis, allergicrhinitis and asthma in patients with hypogammaglobuli-nemia.Iran J Ped. 2015;25(5):e2786.
7. Dhalla F, Lochlainn DJM, Chapel H, Patel SY. Histology of interstitial lung disease in common variable immunedeficiency. Front Immunol. 2020;11:3033.
8. Hosseinverdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD,Rezaei N. Ocular involvement in primary immunodeficiencydiseases.J Clin Immunol.

2014;34(1):23-38.
9. Gaudinski MR, Milner JD. Atopic dermatitis and allergicurticaria: cutaneous manifestations of immunodeficiency.Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(1):1-10.
10. Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, Sediva A, Bartunkova J, Horvath R. Bronchial asthma and bronchialhyperresponsiveness and their characteristics in patientswith common variable immunodeficiency. Int Arch AllergyImmunol. 2019;178(2):192-200.
11. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic andautoimmune manifestations in primary immune deficiency.Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019;19(6):545-552.
12. Massaad MJ, Zainal M, Al-Herz W. Frequency and manifes-tations of autoimmunity among children registered in theKuwait National Primary Immunodeficiency Registry. Front Immunol. 2020;11:1119.
13. Morawska I, Kurkowska S, Bębnowska D, et al. Theepidemiology and clinical presentations of atopic diseasesin selective IgA deficiency.J Clin Med. 2021;10(17):3809.
14. Nonas S. Pulmonary manifestations of primary immuno-deficiency disorders. Immunol Allergy Clin North Am.2015;35(4):753-766.
15. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inbornerrors of immunity: 2022 update on the classification fromthe international union of immunological societies expertcommittee.J Clin Immunol. 2022;42(7):1473-1507.3.
16. Wu J, Hong L, Chen T-X. Clinical manifestation of hyper IgEsyndrome including otitis media.Curr Allergy Asthma Rep.2018;18(10):51.

УДК: 616.37-003.4 :615.874-053.2(575.1)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Камилова А.Т. [1], Ахмедова Д.И. [1,2], Шамсиев Ф.М.[1], Геллер С.И.[1], Узакова Ш.Б.[1], Дустмухамедова Д.Х.[1], Убайходжаева Х.Т.[1], Шаропова С.М.[3], Тувалов К.Х.[4], Курбанова А.А.[5], Кудратова Н.И.[6], Чориев Ж.С.[7], Далабаев И.Дж.[8], Мирзаев С.Н.[9], Мавлонов Г.А.[10], Нурова Н.А.[11]

[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан,
[2]Ташкентский педиатрический медицинский институт,
[3]Ферганский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[4] Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[5]Каракалпакский республиканский детский многопрофильный медицинский центр,
[6]Навоинский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[7]Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[8]Наманганский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[9]Джизакский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[10]Сырдарьинский областной детский многопрофильный медицинский центр,
[11]Ташкентский областной детский многопрофильный медицинский центр

XULOSA

Dorzabligi. *Mukoviscidoz – bu kistoz fibrozning transmembran o'tkazuvchanligini regulyatori (CFTR) oqsilini kodlaydigan gendagi mutatsiyalar natijasida kelib chiqqan kasallik. Mukoviscidoz bilan og'rigan bemorlarning taxminan 85 foizida oshqozonosti bezi etishmovchiligi mavjud. Oshqozonosti bezi fermentlarining etarli darajada ishlab chiqarilmasligi ozuqa moddalari va yog'da eriydigan vitaminlarning so'rilishining buzilishiga olib keladi. Mukoviscidoz jamg'armasi ma'lumotlari shuni ko'rsatdiki, bolalarning*

SUMMARY

Actuality. *Cystic fibrosis is a disease caused by mutations in the gene that encodes the Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) protein. Approximately 85% of patients with cystic fibrosis have pancreatic insufficiency. Insufficient production of pancreatic enzymes leads to impaired absorption of nutrients and fat-soluble vitamins. Data from the Cystic Fibrosis Foundation showed that 42% of children do not reach the 50th percentile BMI target.*

Objective. *To evaluate the effectiveness of correc-*

42 foizi VBI 50 foizi maqsadiga erisha olmaydi.

Maqsad. *O'zbekiston Respublikasida mukoviscidozli bolalarda enteral ovqatlanish uchun yarimelementli aralashma foydalangan holda ovqatlanish holatini tuzatish samaradorligini baholash.*

Materiallar va usullar: *Taqqoslash guruhisiz istiqbolli, kuzatuv tadqiqoti o'tkazildi. Ishga 124 nafar bola kiritildi, ularning yoshi mezonlarga javob berdi va ma'lumotlar tadqiqotdan oldin ham, keyin ham to'liq taqdim etildi. Barcha bolalarda mukoviscidozning aralash shakli bor edi. O'rtacha yoshi 38,93±2,9 oyni tashkil etdi. Tadqiqotga kiritilgan barcha bolalar yoshi bo'yicha 2 guruhga bo'lingan: 2 oydan 1 yoshgacha bo'lgan bemorlar (27/21,8%) – Alfareva vositani qabul qilgan, 1 yoshdan 10 yoshgacha (97/78,2%). - Peptamen Junior preparatni. Tashhis immunoreaktiv tripsin, ter xloridining ko'payishi (60 mEq/L dan ortiq) Kuk usulida aniqlandi va genetic tekshiruv asosida qo'yilgan. Jismoniy rivojlanish ko'rsatkichlari 2006 yilda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti – JSSTning ko'pmarkazli o'sish bo'yicha ma'lumotnoma tadqiqot guruhi tomonidan tavsiya etilgan bolalarning jismoniy rivojlanishi standartlariga muvofiq baholandi.*

Natijalar: *Ixtisoslashtirilgan aralashmalardan foydalanishni boshlashdan oldin birinchi tashrifdagi vazn 2,2 kg dan 21 kg gacha (o'rtacha qiymat - 9,4±0,4 kg), bo'yi - 53 sm-dan 132 sm-gacha (o'rtacha qiymat - 84,2±1,8 sm). Yoshga nisbatan vazn uchun Z-score -3,31 [-9,08; 0,41], o'sish Z-score -2,31 [-8,05; 2.46]. Yosh va HAZ (r = 0,89) bilan kuchli bog'liqlik aniqlandi. VBI Z-score-2,82+0,17 [-7,58; -1.81]. Shunday qilib, o'rtacha oziqlanish etishmovchiligi bemorlarning 40,3% (50) da, og'ir oziqlanish etishmovchiligi esa 59,7% (74) bolalarda mavjud edi. Og'irlikdagi o'zgarishlar dinamikasi quyidagicha edi: 5 kg dan 25 kg gacha (o'rtacha qiymat 12,4 + 0,4 kg, p <0,001), bo'yi balandligi 61 sm-dan 135 sm-gacha (o'rtacha qiymat - 92,0 + 1,7 sm, p <0,002). Yoshga nisbatan vazn uchun Z-score -2,10 [-5,27; 2,14], o'sish Z-score -2,35 [-7,28; 1.79]. Bolalarning 33,1% (41) og'ir oqsil-energetik etishmovchiligi saqlanib qolgan va 37,1% (46) bemorlarda o'rtacha oziqlanish etishmovchiligi mavjud. Bemorlarning 16,1% (20) da VBI da bir oz kechikish tomon aniq ijobiy o'zgarishlar kuzatildi va bolalarning 13,7% (17) ko'rsatkichlari normaga to'g'ri keldi. Shunday qilib, VBI Z-score -1,12 + 0,14 [-5,58 ga oshdi; 3.29, p<0.001]. Og'irlik Z-score (WAZ) va bolalar yoshi o'rtasida kuchli to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik o'rnatildi, r = 0,85.*

Xulosa: *Shunday qilib, kistfibrozli bolalarning terapevtik ratsioniga gidrolizlangan sut oqsiliga asoslangan maxsus aralashma kiritish ularning ozuqaviy holatini qoniqarli darajada ushlab turish, kasallikning ijobiy prognozini ta'minlash va hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *bolalar, mukoviscidoz, ovqatlanish holati, orfan kasalliklari, yarimelement aralashmalari.*

tion of nutritional status using semi-element products for enteral nutrition in children with cystic fibrosis in the Republic of Uzbekistan.

Materials and methods. *A prospective, observational study without a comparison group was conducted. 124 children were included in the work, their age met the criteria, and the data were presented in full, both before and after the study. All children had a mixed form of cystic fibrosis. The average age was 38.93±2.9 months. All children included in the study were divided into 2 age groups: patients from 2 months to 1 year (27/21.8%) received Alfare, and from 1 to 10 years (97/78.2%) – Peptamen Junior. The diagnosis was made based on an increase in immunoreactive trypsin, Cook's sweat chloride (more than 60 mEq/L), and genetic testing. Indicators of physical development were assessed according to the standards of physical development of children recommended in 2006 by the World Health Organization (WHO) - WHO Multicentre Growth Reference Study Group.*

Results. *Weight at the first visit before starting to use specialized formula ranged from 2.2 kg to 21 kg (average value - 9.4+ 0.4 kg), height - from 53 cm to 132 cm (average value - 84.2+ 1.8 cm). Z-score for weight relative to age was -3.31 [-9.08; 0.41], growth Z-score -2.31 [-8.05; 2.46]. A strong correlation was found with age and HAZ (r=0.89). MRI Z-score was -2.82+0.17 [-7.58; -1.81]. Thus, moderate nutritional deficiency was present in 40.3% (50) of patients, and severe nutritional deficiency was present in 59.7% (74) of children. The dynamics of changes in weight were as follows: from 5 kg to 25 kg (average value 12.4 + 0.4 kg, p <0.001), height from 61 cm to 135 cm (average value – 92.0 + 1.7 cm, p <0.002). Z-score for weight relative to age was -2.10 [-5.27; 2.14], growth Z-score -2.35 [-7.28; 1.79]. Severe protein-energy malnutrition persisted in 33.1% (41) of children, and 37.1% (46) patients had moderate nutritional deficiency. Pronounced positive changes in BMI towards a slight lag were present in 16.1% (20) of patients, and the indicators of 13.7% (17) of children corresponded to the norm. Thus, the MRI Z-score increased to -1.12 + 0.14 [-5.58; 3.29, p<0.001]. A strong direct correlation was established between weight Z-score (WAZ) and children's age, r = 0.85.*

Conclusions. *Thus, the inclusion of specialized formulas based on hydrolyzed milk protein in the therapeutic diet of children with cystic fibrosis makes it possible to maintain their nutritional status at a satisfactory level, ensure a positive prognosis of the disease and improve the quality of life of patients.*

Keywords: *children, cystic fibrosis, nutritional status, orphan diseases, half-element formula.*

Муковисцидоз – это заболевание, вызванное мутациями в гене, который кодирует белок-регулятор трансмембранной проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-CFTR)

[15]. CFTR находится в апикальной мембране эпителиальных клеток разных органов, включая дыхательные пути, кишечник и поджелудочную железу. Дисфункция CFTR приводит к выделению густого вязкого секрета в различных пораженных заболеванием органах [13]. Воспаление дыхательных путей является наиболее частым признаком поражения легких при муковисцидозе и остается основной причиной тяжелого течения и смертности при этом заболевании.

Приблизительно у 85% пациентов с муковисцидозом имеется панкреатическая недостаточность, обычно начинающаяся вскоре после рождения [19]. Недостаточное производство ферментов поджелудочной железой приводит к нарушению всасывания питательных веществ и жирорастворимых витаминов, что может усугубляться сопутствующим поражением печени [16]. С другой стороны, легочная инфекция может привести к увеличению потребности в калориях и снижению аппетита [16]. Следовательно, плохое питание при муковисцидозе является обычным явлением. Данные Фонда Муковисцидоза (Cystic Fibrosis Foundation) показали, что 47% взрослых пациентов с муковисцидозом не достигают целевого индекса массы тела (ИМТ) 23 кг/м2 для мужчин и 22 кг/м2 для женщин, в то время как 42% детей не достигают целевого ИМТ 50 процентиль [12]. Существует четкая связь между улучшением нутритивного статуса и улучшением функции легких, а также более длительной выживаемостью у пациентов с муковисцидозом [21]. Рекомендации по питанию предписывают пациентам с муковисцидозом потреблять от 150 до 200% рекомендуемой суточной калорийности [18, 20]. Однако этого трудно достичь, поскольку у пациентов может наблюдаться снижение аппетита, анорексия, связанная с инфекцией, гастроэзофагеальный рефлюкс или боль в животе [5.6].

Согласно консенсусу по вскармливанию младенцев с муковисцидозом [10] грудное молоко по-прежнему рекомендуется в качестве основного источника питания в течение первого года жизни. Согласно исследованию, проведенному в Италии [11], грудное вскармливание младенцев с муковисцидозом по сравнению с младенцами на искусственном вскармливании улучшило функцию легких и снизило частоту инфекций в первые 3 года жизни. Грудное молоко может полностью обеспечить нутритивную потребность младенцев с муковисцидозом в первые 4-6 месяцев жизни, хотя иногда может потребоваться дополнительная энергия путем обогащения части грудного молока смесями или путем обогащения смесей до более концентрированного энергетического уровня для тех младенцев, которые находятся на смешанном вскармливании или только на искусственном [10].

Течение муковисцидоза осложняется нарушениями пищевого статуса, которые нарастают с возрастом. Прогрессированию нутритивного дефицита способствует многофакторная этиология данных нарушений, наличие основных и сопутствующих причин, усугубляющих метаболические изменения в организме пациентов. Диетологическая коррекция является неотъемлемой частью терапии МВ, цель которой – поддержание оптимального состояния питания и физического развития [1, 4].

По этой причине использование лечебных специализированных продуктов для энтерального питания с целью коррекции нутритивной недостаточности при муковисцидозе представляется перспективным, оказывая влияние как на долгосрочную выживаемость пациентов в амбулаторных условиях, так и на краткосрочную выживаемость при критических состояниях в условиях стационара [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность коррекции нутритивного статуса с использованием полуэлементных продуктов для энтерального питания у детей с муковисцидозом в Республике Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено проспективное наблюдательное исследование без группы сравнения.

Критерии включения: подтвержденный диагноз «муковисцидоз», возраст – от 2 месяцев до 10 лет, наличие белково-энергетической недостаточности средней и тяжелой степени по критериям ВОЗ [22].

Критерии исключения: отказ от употребления смеси, отсутствие полной информации на этапе наблюдения, отсутствие белково-энергетической недостаточности или легкая ее степень.

Информированное согласие было получено у родителей каждого пациента.

С 1 января 2020 года в Республике Узбекистан был введен Национальный регистр больных, страдающих редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями, куда был включен и муковисцидоз. Так, в период создания Регистра на учете состояло 242 ребенка, за 3 года скончалось 65 пациентов (28,9%). Кроме того, 55 пациентов были исключены в связи с их переездом, а также отказом родителей от взятия на учет, ежегодно на учет было взято около 30 новых больных. Таким образом, к декабрю 2022 года количество больных составило 232 ребенка.

С апреля 2021 года началось бесплатное обеспечение детей, включенных в Регистр, орфанными лекарственными средствами (Дорназа-альфа) и специальными продуктами питания – полуэлементными смесями Альфаре и Пептамен Юниор производства компании Нестле.

Специализированные смеси вводили дополнительно в состав стандартной диеты (20% от общего объема питания), дифференцированно по возрасту 2-3 раза в сутки методом сиппинга. Эффективность терапии оценивали исходно и через 1,5 года от ее начала по улучшению нутритивного статуса (антропо-

метрические показатели – вес, рост, МРИ).

В работу были включены 124 ребенка, их возраст соответствовал критериям, и данные были представлены полностью, как до исследования, так и после. Остальные 108 детей были исключены по следующим причинам: смерть (25 - 23,1%), отказ от употребления смеси (10 - 9,25%), отсутствие полной информации на этапе наблюдения (41 - 37,8%), несоблюдение рекомендаций по питанию (13 - 12,0%), отсутствие белково-энергетической недостаточности или легкая ее степень (20 - 17,85%).

Все дети, включенные в исследование, были распределены на 2 возрастные группы: пациенты от 2 месяцев до 1 года (27/21,8%) получали Альфаре, а от 1 до 10 лет (97/78,2%) – Пептамен Юниор.

Все дети имели смешанную форму муковисцидоза. Средний возраст составил 38,93±2,9 месяцев. Девочек было 54(43,5%), мальчиков – 70(56,5%). Брак между родственниками второй и третьей линии был зарегистрирован в 24,5% семей.

Диагноз устанавливали на основании увеличения иммунореактивного трипсина, хлоридов пота по Куку (более 60 мэкв/л), генетического исследования.

Среднее значение иммунореактивного трипсина составило 131,7+ 12,2 нг/мл (18,6-396 нг/мл), потового теста – 101,5+ 4,64 мэкв/л (29,0-539,3 мэкв/л).

Генетическое тестирование было выполнено у 45 детей (36,3%).

Исследовались более 2000 наиболее частых полиморфных вариантов мутаций гена CFTR (1480 аминокислот, 168 кДа), ассоциированных с муковисцидозом, из которых были выявлены 8 достоверно значимых маркера: F508del, 2143delt, R709X, Y569D, 451 del8, G85E, 546insCTA, N1303K [8].

Анализ генетической ассоциации гена CFTR у детей с муковисцидозом показал, что наиболее частой и достоверной была мутация CFTR-F508del у 14 (31,0%) детей в гомозиготном состоянии, также у 6 (13,3%) – 2143delT, у 4 (8,9%) – R709X, у 2 (4,4%) – Y569D и у 5 (11,1%) – N1303K детей в гомозиготном состоянии.

В гетерозиготном состоянии F508del/G85E – у 2 (4,4%), 451del8/ F508del – 3 (6,7%), 2143delT/ Y569D – 4 (8,9%), 546insCTA/ F508del – 2 (4,4%) и у 3 детей было выявлено носительство по мутации – 451 del8/n, F508del/n, 2143delT/n. Все дети с идентифицированными мутациями CFTR-F508del и CFTR-2143delT клинически характеризовались тяжелым течением муковисцидоза.

При этом в наших исследованиях выявлены пять ранее неописанных мутаций CFTR – 451 del8, R709X, Y569D, 546insCTA, G85E. Три новые мутации диагностированы у исследуемых в гетерозиготном состоянии, вкупе с одной из частых мутаций и двумя новыми мутациями – в гомозиготном состоянии.

При анализе данных генетических вариантов гена CFTR у детей с муковисцидозом были определены «тяжелые» и «мягкие» мутации. Группу больных муковисцидозом с «тяжелыми» генотипами составили 31 ребенок с двумя «тяжелыми» мутациями I, II и/или III классов, в группе с «мягкими» мутациями – 14 детей с минимум одной «мягкой» мутацией IV, V или VI классов.

Показатели физического развития оценивались по стандартам физического развития детей, рекомендованными в 2006 году Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – WHO Multicentre Growth Reference Study Group [22]. Рост измерялся с точностью до 1 мм. Вес был измерен с точностью до 0,1 кг.

Диагноз «недостаточность питания» устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ – при легкой степени Z-score масса/рост или ИМТ/возраст – (-1.0 -1.99), умеренная (-2,0-2,99), тяжелая (<-3).

Терапия проводилась согласно национальным и мировым протоколам по ведению пациентов с муковисцидозом [7, 12].

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium–5 по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P<0.05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из характерных симптомов МВ у наших пациентов являлся кашель с отделением вязкой мокроты, который наблюдался у 113 (91,1%) детей. Учащенное дыхание и втяжение нижней части грудной клетки у детей до 1 года зарегистрировано в 1,7 раза чаще по сравнению с детьми старше 1 года, что является чувствительным признаком пневмонии.

Жалобы на метеоризм присутствовали у всех детей. Рвота 2-3 раза в сутки, через 1-2 часа после еды была у трети пациентов (37,1%). Сильная потливость, замазкообразный жирный стул и стеаторея наблюдались у всех детей с МВ. Диарея наблюдалась у 100% детей.

У 53,2% детей присутствовало снижение функции поджелудочной железы, среднее значение фекальной эластазы – 100,72+ 5,05 мкг/г (10-900 мкг/г).

В среднем доза панкреатических ферментов при проведении заместительной терапии составила 4000-5000 УД липазы на кг веса на прием. Однако, в 9,6% случаев присутствовала необходимость в дополнительном назначении и ингибиторов протонной помпы сроком на 2 недели, в связи отсутствием эффекта даже максимальных доз ферментных препаратов.

Таблица 1

Клинические признаки муковисцидоза в зависимости от возраста детей

Признаки	Всего n=124				p
	До лечения		В динамике		
	Абс.	%	Абс.	%	
Кашель с густой, вязкой мокротой	113	91,1	81	65,3	<0.001
Учащенное дыхание	60	48,4	25	20,2	<0.002
Втяжения грудной клетки	60	48,4	15	12,1	<0.001
Деформация грудной клетки	44	35,5	24	19,3	<0.05
Метеоризм выраженный	86	69,3	18	15,3	<0.001
Рвота	46	37,1	7	5,6	<0.01
Потливость	124	100	95	76,6	<0.001
Увеличение печени	51	41,1	40	32,3	-
Замазкообразный жирный стул	124	100	24	19,3	<0.001
Полифекалия	86	69,3	28	22,6	<0.001
Отхождение мекония на 2-3 сутки после стимуляции	91	73,3			
Длительная желтуха новорожденных	64	51,6			
Осмотическая диарея	124	100	35	28,2	<0.001
Резистентность к антибиотикам	124	100	83	66,9	<0.001
Соленый пот	124	100	124	100	

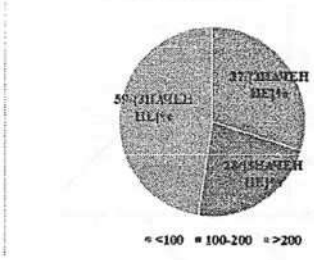


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня фекальной эластазы, %.

Вес при первом визите до начала употребления специализированных смесей колебался от 2,2 кг до 21 кг (среднее значение – 9,4+ 0,4 кг), рост – от 53 см до 132 см (среднее значение – 84,2+ 1,8 см). Z-score веса относительно возраста составил -3.31 [-9.08; 0.41], Z-score роста -2.31 [-8.05; 2.46]. Была установлена сильная корреляционная связь с возрастом и HAZ (r=0.89). Z-score МРИ было -2.82+0,17 [-7.58; -1.81]. Таким образом, нутритивная недостаточность средней степени присутствовала у 40,3% (50) пациентов, а тяжелой степени – у 59,7% (74) детей.



достоверность между дефицитом веса тяжелой степени в группе до лечения и после лечения -*<0.02; достоверность между дефицитом веса легкой степени в группе до лечения и после лечения - ***<0.05; достоверность между дефицитом роста тяжелой степени в группе до лечения и после лечения - ^<0.05

Рис. 2. Динамика показателей веса и роста на фоне нутритивной поддержки, %.

Показатели через полтора года после начала нутритивной поддержки и терапии, согласно стандартам, имели достоверную разницу.

Число пациентов, страдающих от мучительного кашля с вязкой мокротой, достоверно уменьшилось в 1,4 раза. При повторном визите учащенное дыхание и втяжения грудной клетки сохранились лишь у каждого пятого. Правильный подбор дозы панкреатических ферментов при заместительной терапии позволил достоверно уменьшить частоту стула, выраженность стеатореи и метеоризма в 4 раза.

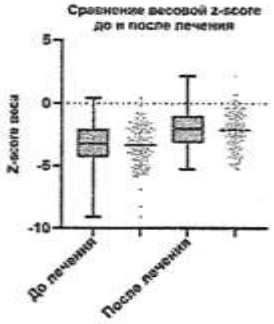


Рис. 3. Динамика Z-score веса до и после лечения.

Динамика изменения веса имела следующий вид – от 5 кг до 25 кг (среднее значение 12,4 + 0,4 кг, p<0.001), роста от 61 см до 135 см (среднее значение – 92,0 + 1,7 см, p<0.002). Z-score веса относительно возраста составил -2.10 [-5.27; 2,14], Z-score роста -2.35 [-7.28; 1,79]. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени сохранилась у 33,1% (41) детей, у 37,1% (46) пациентов отмечалась нутритивная недостаточность средней степени. Выраженные положительные сдвиги ИМТ в сторону легкого отставания присутствовали у 16,1% (20) больных, а показатели 13,7 % (17) детей соответствовали норме. Таким образом, Z-score МРИ возросло до -1,12 + 0,14 [-5.58; 3,29, p<0,001].

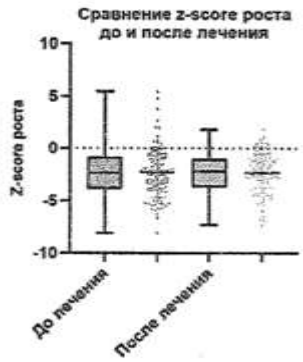


Рис. 4. Динамика Z-score роста до и после лечения.

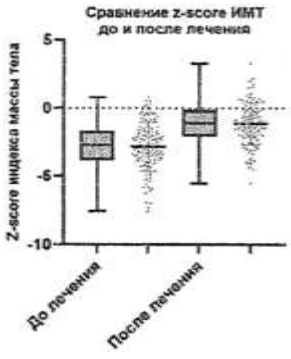


Рис. 5. Динамика Z-score МРИ до и после лечения.

Была установлена сильная прямая корреляционная связь между Z-score веса (WAZ) и возрастом детей, r= 0.85.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мальнутриция является как частым признаком, так и сопутствующей патологией муковисцидоза. С нутритивным статусом тесно связаны функция легких и выживаемость. Стандартная нутритивная поддержка при муковисцидозе – это высококалорийная диета с заместительной ферментной терапией и приемом жирорастворимых витаминов для достижения адекватного нутритивного статуса [21].

Приемы пищи часто нарушаются из-за плохого аппетита, связанного как с хроническими, так и с острыми респираторными инфекциями. Аппетит может быть нарушен и из-за гастроинтестинальных причин таких, как хронические и острые запоры, синдром дистальной кишечной непроходимости и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Коррекция питания зависит от нутритивного и клинического статуса. Рекомендации должны быть адаптированы к индивидуальным потребностям, принимая во внимание возраст, нутритивный статус и состояние поджелудочной железы, финансовое и семейное положение, религиозные и культурные диетические убеждения и предпочтения в еде. Для

большинства людей с муковисцидозом программы нутритивных вмешательств должны подчеркивать высокое потребление энергии и интенсивное управление питанием.

В рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN), Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), Европейского общества муковисцидоза (ECFS) [21] и рекомендациях Австралии и Новой Зеландии по питанию [17] предлагается регулярная оценка антропометрических параметров и нутритивных маркеров.

На сегодняшний день имеется широкий выбор энтерального питания. Выбранный продукт, метод употребления и скорость введения должны соответствовать возрасту, потребностям в питании, клиническому состоянию, предпочтениям и образу жизни. Большинство людей с муковисцидозом переносят высокоэнергетические (от 1,5 до 2,4 ккал/мл) полимерные смеси (с клетчаткой или без нее), однако элементные, полуэлементные смеси, содержащие среднецепочечные триглицериды (СЦТ), используются, если полимерные смеси не переносятся.

В перекрестном одноцентровом исследовании в США, проведенном Pitman et al., использовалось два вида готовых к употреблению высококалорийных пищевых добавок, что привело к небольшому, но статистически значимому увеличению zBMI и веса [14]. Предварительный состав добавок включал арахисовую пасту, сухое молоко, овсяную муку, масло канолы и сахар, а также липидный эмульгатор и масло. Впоследствии добавку модифицировали путем изменения основных бобовых (соя или арахис) и источника муки (овсяная мука или гречка). Однако это исследование было небольшим (N = 10) и краткосрочным (2 недели), чтобы на его основе можно было делать выводы о влиянии дополнительного питания.

Потребность в энергии у детей с муковисцидозом может быть повышена на 50–90% по сравнению с теоретическими расчетами на фактический вес. В этой связи калорийность суточного рациона должна рассчитываться не на фактический, а на долженствующий вес. Больные с муковисцидозом нуждаются в повышенном количестве белка из-за его потерь (мальабсорбции) и дополнительном поступлении его во время эпизодов катаболизма при легочных обострениях. Источниками полноценного белка для детей первого года жизни являются грудное молоко, специализированные молочные смеси с повышенным содержанием белка, а также продукты прикорма (мясо, птица, рыба, кисломолочные продукты, творог, сыры, молоко, яйца).

Обеспечение нормального потребления жиров также чрезвычайно важно. Жиры являются важным энергоносителем (9 ккал/гр), источником полиненасыщенных жирных кислот и жирорастворимых витаминов, дефицит которых наблюдается практически у всех больных детей; жиры являются важнейшей составной частью фосфолипидов клеточных мембран, участниками/регуляторами иммунного ответа. Показано, что увеличение доли жира в энергообеспечении у больных с хроническими заболеваниями легких снижает образование CO2, уменьшает его задержку в организме, положительно влияет на газообмен в легких.

Хотя количество жира в диете больных муковисцидозом не ограничивается, важное значение приобретает его качественный состав. В связи с нарушениями в гепато-билиарной сфере, количество насыщенных жиров необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами.

Энергетическую ценность рационов увеличивает назначение дополнительного питания смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов. Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C6-C12) являются легко доступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой, и легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание среднецепочечных триглицеридов в специализированных детских смесях может составлять от 40 до 70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот [3].

В нашем исследовании была проведена оценка эффективности использования двух специализированных изокалорийных смесей, произведенных на основе гидролизата молочного белка: «Альфаре» и «Пептамен Юниор». На основании полученных результатов нами было установлено, что исследуемые продукты позволяют оптимизировать стандартную диету, оказывают благоприятное воздействие на нутритивный статус пациентов, что подтверждалось полным устранением недостаточности питания у 17 (13,7%) пациентов или уменьшением тяжести от тяжелой и средне-тяжелой к легкой степени у 37,1% детей.

Достигнуть полученных результатов стало возможным благодаря хорошему усвоению смеси за счет содержания гидролизованного белка 100%-ной молочной сыворотки, наличию среднецепочечных триглицеридов как легкодоступного источника энергии, который не требует значительного увеличения дозы заместительной терапии панкреатином.

ВЫВОД

Таким образом, включение в лечебный рацион детей с муковисцидозом специализированных смесей на основе гидролизованного молочного белка позволяет поддержать их нутритивный статус на удовлетворительном уровне, обеспечить позитивный прогноз заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

Таблица 2

Смеси, рекомендуемые для искусственного/смешанного вскармливания детей первого года жизни с муковисцидозом [3,9].

Название	Производитель, страна	Содержание нутриентов в 100 мл готовой смеси			Энергетическая ценность, ккал/100 мл
		белок, гр	жиры, гр	углеводы, гр	
На основе цельного молочного белка, со среднецепочечными триглицеридами					
Нутрилак Пре	Нутритек, Россия	2,0	3,9	7,8	75
Хумана ЛП + СЦТ	Хумана, Германия	1,9	2,0 (1,1 – СЦТ)	8,9	61
На основе частичного гидролизата белка, со среднецепочечными триглицеридами					
Хумана О-ГА	Хумана, Германия	2,2	4,2	8,4	80
Пре-Нан	Нестле, Швейцария	2,3	4,16	8,6	80
На основе глубокого гидролизата белка, со среднецепочечными триглицеридами					
Алфаре	Нестле, Швейцария	2,1	3,96	7,65	70
Прегестимил	Мид Джонсон, США	1,9	3,8	6,9	67,6
Нутрилак Пептиди СЦТ	Нутритек, Россия	1,9	3,5	6,7	66
Нутрилон Пепти ТСЦ	Нутриция, Голландия	1,8	3,5	6,8	66

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В. и др. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. – М. – 2020.

2. Е. И. Кондратьева, Т. Ю. Максимычева, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман, Опыт применения специализированной смеси энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом при муковисцидозе. // Медицинский алфавит. – 2019. – Том № 2. – № 21.

3. Е.А. Рославцева, Т.Э. Боровик, О.И. Симонова, А.С. Игнатова. Особенности питания детей раннего возраста, больных муковисцидозом. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – ТОМ 9. – № 1

4. Камилова А.Т., Геллер С.И. и соавт. Концентрация фекального β-дефензина у детей с муковисцидозом: как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника.// Российский вестник перинатологии. – 2021. – 66:(6). – С. 71–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–71–76

5. Камилова А.Т., Геллер С.И., Дустмухамедова Д.Х., Насирова Л.Х. Синдром дистальной интестинальной обструкции у ребенка с муковисцидозом.// Медицинский совет.–2023. –17(1). – С.241-247. https://doi.org/10.21518/ms2022-023; 6. Камилова А.Т., Абдуллаева Д.А., 6.Убайходжаева Х.Т., Геллер С.И., Умарназарова З.Е., Султанходжаева Ш.С. Муковисцидоз, осложненный синдромом псевдо-Барттера, у ребенка. //Вопросы детской диетологии. –2019. – 17(2). – 63-66. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-2-63-66

7. Национальный клиинический протокол по диагностике и тактике введения детей с муковисцидозом. Ташкент. – 2020

8. Никифорова А. И., Абрамов Д. Д., Зобкова Г. Ю., и др. Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом//ВЕСТНИК РГМУ. – 2018. – 3. – С.35-41

9. Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо, В. А. Скворцовой. Специализированные продукты для детей с различной патологией. Каталог (издание третье, переработанное и дополненное). – М. – 2010. – 231 с.

10. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. // J Pediatr. – 2009. –155(6 Suppl):S73–S93

11. Colombo C, Costantini D, Zazzeron L, et al. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. // Acta Paediatr. – 2007. – 96(8). –P.1228–1232

12. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation. –2020. – P. 50-70;

13. Garcia M.A, Yang N., Quinton P.M. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane regulatordependent bicarbonate secretion. //J Clin Invest. – 2009. – 119. – P. 2613–2622. doi: 10.1172/JCI38662

14. Pitman RT, Mui M, Michelson PH, Manary MJ. Ready-to-use supplemental food for nutritional supplementation in cystic fibrosis. // Curr Dev Nutr. – 2019. –3. – nzz016

15. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., N Alon, R Rozmahel, Z Grzelczak, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. // Science. – 2010. – 245. –P. 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911

16. Sabharwal S. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. // Gastroenterol Hepatol (N Y). – 2016. – 12:43–7

17. Saxby N, Painter C, Kench A, King S, Crowder T, van der Haak N, et al. Nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. In: Bell SC, ed. Sydney, Australia: Thoracic Society of Australia and New Zealand. – 2017

18. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. // J Cyst Fibros Jun. – 2002. –1(2). –P. 51-75.

19. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. // J Cyst Fibros. – 2017. – 16:S70–8

20. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA,

Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. // J Am Diet Assoc May. – 2008. –108(5). –832-9.

21. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. // Clin Nutr. –2016. – 35:557–77

22. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standarts based on length/height, weight and age. // Acta Padiatrica. – 2006. –Suppl.:76-85.

УДК 616-056.3-092:612.017.1

СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ (случай из практики)

Набиева У.П.[1], Агзамова Т.А.[2], Файзуллаева Н.Я.[1]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Ташкентский Педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

Долзарблиги. *22-хромосоманинг узун қисмида делеция ривожланиши туфайли юзага келадиган ДиДжоржи синдроми энг кенг тарқалган хромосома аномалияларидан бири бўлиб, классик равишда юрак ва юз скелетлари нуқсонлари, паратироид безлари йўқлиги сабабли гипокальциемия ва тимус гипотрофияси туфайли иммунитет танқислиги билан намоён бўлади.*

Натижалар ва хулоса. *Ушбу касалликнинг кечиши ва натижаси асосан юрак-қон томир тизимининг ҳолати ва юқумли ва иммунологик ўзгаришларнинг оғирлиги билан белгиланишини ҳисобга олган ҳолда, кардиологлар ва иммунологлар ушбу гуруҳ беморларини кузатадиган асосий мутахассислар деб ҳисобланиши керак. Агар кардиологлар асосан беморларни ҳаётнинг дастлабки босқичларида, одатда юрак нуқсонини тузатиш пайтида ва ундан кейин кузатсалар, иммунологлар беморларни бутун ҳаёти давомида кузатиб боришлари керак. Бу, айниқса, оғир лимфопения, тез-тез касалланиш ва ривожланган отоиммун асоратлари бўлган беморлар учун тўғри келади. Ди Джоржи синдроми бўлган болаларда ҳаётнинг барча даврларида юқори нафас йўлларининг такрорий инфекциялари бўлиши мумкинлигини ҳисобга олиш керак, чунки бу нафақат туғма иммунитет танқислиги ҳолати, балки танглай-фарингиал аппаратнинг мавжуд анатомик нуқсонлари билан ҳам боғлиқ.*

Калит сўзлар: *иммунитетнинг туғма хатолари, Ди Джорджи синдроми, клиник ҳолат.*

SUMMARY

Relevance. *Di Giorgi syndrome, which occurs due to deletion of chromosome 22 in the long arm, is one of the most common chromosomal abnormalities and is classically manifested by heart and facial skeletal defects, hypocalcemia due to the absence of parathyroid glands and immunodeficiency due to thymus hypotrophy.*

Results and conclusion. *Considering that the course and outcome of this disease is determined mainly by the state of the cardiovascular system and the severity of infectious and immunological disorders, cardiologists and immunologists are the main specialists who monitor patients of this group. If cardiologists mainly observe patients in the early stages of life, usually during and after the correction of a heart defect, then immunologists should monitor patients throughout their lives. This is especially true for patients with severe lymphopenia, frequent morbidity and developed autoimmune complications. It is important to take into account that children with Di giorgi syndrome may have recurrent upper respiratory tract infections at all periods of life, as this is due not only to a congenital immunodeficiency condition, but also to the existing anatomical defects of the palatopharyngeal apparatus.*

Keywords: *congenital errors of immunity, Di Giorgi syndrome, clinical case.*

Синдром ДиДжорджи (синдром Ди Георга Ди Джорджа, СДД) (МКБ D 82 1), был впервые описан в 1965 году американским педиатром Angelo Maria DiGeorge. Этот синдром является наиболее частой хромосомной аномалией и развивается из-за делеции в длинном плече 22 хромосомы, и в большинстве случаев проявляется пороками сердца и лицевого скелета, гипокальциемией вследствие отсутствия паращитовидных желез и иммунодефицитом из-за гипотрофии тимуса. [1,4].

СДД встречается в 1 случае на 3000-6000 новорожденных, предрасположенности ни по полу, ни по

этносу к данному синдрому не выявлено. в 5-10 % случаев данная хромосомная аномалия передается по аутосомно-доминантному типу наследования [2].

Ряд авторов разделяют синдром ДиДжорджи на 2 вида: «полный», который имеет выраженный иммунологический дефицит и «неполный», при котором наблюдаются невыраженные иммунологические отклонения. Но при любом варианте данного синдрома обязательно имеются иммунологические нарушения. Классическими проявлениями синдрома ДиДжорджи являются гипоплазия или аплазия тимуса, нарушения развития паращитовидных желез, врожденные пороки сердца и специфические черты лица. На практике клиническая картина может быть очень полиморфной, и наблюдаются сочетания тех или иных классических проявления, но также у одного пациента могут присутствовать и другие клинические признаки, и вариабельность клиники зависит также и от возраста пациента. Известны также случаи, когда одинаковая фенотипическая картина имеет место при делеции и других хромосом — 10p13, 17p13, 18q21 и других [3,4].

СДД у новорожденных характеризуется сочетанием врожденных пороков сердца и магистральных сосудов, клонико-тоническими судорогами в первые часы и дни жизни ребенка вследствие труднокоррегируемой гипокальциемии, Т-клеточным иммунодефицитом и стигмами дисэмбриогенеза черепа [6].

Учитывая широкую вариабельность клинических проявлений синдрома делеции 22q11.2 и различные изменения показателей клеточного звена иммунитета при синдроме ДиДжорджи, ESID (European Society for Immunodeficiences, Европейское общество иммунодефицитных состояний) создало диагностические критерии для предварительной и окончательной диагностики синдрома ДиДжорджи [2,3] (табл. 1).

Таблица 1

Диагностические критерии синдрома ДиДжорджи (ESID)

Диагноз - синдром ДиДжорджи	Описание
Точный	<500 CD3+ Т-клеток/мм3 и два из трех нижеперечисленных признаков: - Конотрункальный порок сердца - Гипокальцемия, требующая терапии более 3х недель - Делеция 22q11.2
Вероятный	<500 CD3+ Т-клеток/мм3 и делеция 22q11.2
Возможный	<500 CD3+ Т-клеток/мм3 и один из нижеперечисленных признаков: - Порок сердца - Гипокальцемия, требующая терапии более 3х недель - Дисморфические черты лица или аномалии развития неба

Учитывая, что сообщений по клинической картине и лечению больных с синдромом ДиДжорджи немного, мы решили описать случай из нашей клинической практики.

Клинический случай: Ребенка А. привели на консультацию в научно-диагностический центр «Иммуноген-тест» при Институте иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан. На момент осмотра ему было 1 год 2 мес.

Со слов матери - ребенок от третьей беременности, имеет 2х старших практически здоровых сестер. Беременность протекала тяжело, несколько раз в третьем триместре были угрозы прерывания. При пренатальном скрининговом обследовании в третьем триместре беременности на ультразвуковом исследовании у ребенка был выявлен врожденный порок развития сердца. Роды в 38 недель через естественные родовые пути, протекали тяжело, было двойное обвитие пуповины и мутные околоплодные воды. Родился доношенный мальчик с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов с внутриутробной гипотрофией 1 степени.

У новорожденного отмечалась широкая переносица, «короткая шея», высокое готическое небо, а также гипоплазия нижней челюсти. При проведении ультразвукового обследование новорожденного был подтвержден врожденный порок сердца, выявлены диффузные изменения в паренхиме печени.

С рождения у ребенка периодически возникали эпизоды клонических судорог, чаще связанные с повышением температуры. Ребенок часто простывал и тяжело переносил любые острые респираторные инфекции.

При комплексном обследовании в возрасте 2х месяцев выявлена гипокальциемия (1,69 ммоль /л, при референсных значениях 1,9-2,65), после чего ребенок неоднократно получал внутривенные вливания различных кальцийсодержащих препаратов. Однако учитывая, что случаи судорожных состояний все равно повторялись, было принято коллегиальное решение проверить уровень паратгормона и исключить состояние гипопаратиреоза. И учитывая низкий уровень паратгормона и выявленные ультразвуковые признаки гипоплазии щитовидной железы и тимуса, ребенку был назначен прием L-тироксина в возрастной дозе.

Состояние ребенка несколько стабилизировалось, уменьшились эпизоды клонических судорог, однако простудные заболевания возникали все также часто. Вследствие этого, и на фоне имеющегося порока сердца ребенок рос плохо и к году отставал от своих сверстников и в психо-эмоциональном и в физическом плане, он не ходил, мог самостоятельно сидеть, разговаривал одиночными однообразными словами.

Наличие у ребенка гипопаратиреоза, гипотиреоза, врожденного порока сердца и ряда стигм дисэмбриогенеза, ребенку коллегеально был поставлен предварительный диагноз- синдром ДиДжорджи и родителям было рекомендовано провести ребенку иммунологические исследования. По результатам проведенного иммунологического исследования было выявлено снижения Т-клеточного звена иммунитета (CD4+) (34%, при референсных значениях 41-78) на фоне высокой экспрессии субпопуляций В-клеток (CD19+) и натуральных киллеров (CD16+, CD56+) при общем лейкоцитозе (7,8 г/л при при референсных значениях 3,8-5,9). В гуморальном иммунитете отмечалось снижение уровня антител (дефицит IgA, дефицит IgM, или субклассов IgG), очень низкие значения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), и низкие показатели С3, С4 компонентов комплемента.

Для постановки окончательного диагноза ребенок был направлен в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачачева». Там после прохождения комплексного обследования, включающего молекулярногенетическое исследование был подтвержден предварительный диагноз: Первичный иммунодефицит, синдром ДиДжорджа. Для улучшения качества жизни ребенка и успешного дальнейшего роста и развития ребенку было назначена ежемесячная заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов в дозе 0,5 г/кг и консультация детского кардиохирурга. При консультации с кардиохирургом им было рекомендовано несколько укрепить общее состояние ребенка для проведения плановой операции. При мониторировании ребенка через 1 месяц было отмечено улучшение общего состояния ребенка, он прибавил в весе около 2х кг, почти не болел простудными заболеваниями за данный период и начал ползать. И учитывая положительную динамику в состоянии ребенка, он был направлен к детскому кардиохирургу для обсуждения дальнейшей тактики относительно врожденного порока сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай синдрома ДиДжорджи нами был описан для того, чтобы показать насколько полиморфной может быть клиническая картина и сколько неспецифических для данного синдрома проявлений может наблюдаться у одного ребенка, и что всегда нужно сохранять настороженность, особенно в тех клинических случаях, когда традиционные терапевтические не дают эффективного результата. Необходимо помнить, что такие дети, часто попадают в кагорту «часто болеющих детей», или занимаясь хирургической коррекцией их врожденных пороков, совершенно не учитывается иммунологический компонент, лежащий в основе всех этих клинических проявлений. Поэтому детям с синдромом ДиДжорджи должен быть обеспечен комплексный подход, включающий консультации и лечение не только у иммунолога, но и у кардиохирурга и при необходимости и инфекциониста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дьякова С.Э.,Мизерницкий Ю.Л., Швец О.В.,Лев Н.С .,Костюченко М.В., Зимин С.Б., Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога// Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 5.С. 57-63.
2. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-facial syndmore. Am J Med Genet. 1992; 44: 261-268.
3. Rozas MF, Benavides F, Leon L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletions syndrome systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1): 195. doi : 10.1186 s13023-019-1170-x
4. Bajaj S, Thombare TS, Tullu MS, Agrawal M. *FISHed* out the diagnosis: A case of DIGeorge syndrome . J Postgrad Med.2016; 62(2): 118-123. doi: 10.4103/0022-3859. 167730
5. Котлукова Н.П., Левченко Е.Г., Антоненко В.Г. и др. CATCH 22 как этиологический фактор врожденных пороков сердца. Медицинская генетика 2004, 3(1), 2–7
6. Шибельгут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г., Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза//Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, №1. С., 056-060.
7. Souto Filho JTD, Rebeiro HAA,Fassbender IPB, Rebeiro JMM, Ferreira Junior W, Figueiredo LS. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of DiGeorge ///velo-cardiofacial syndrome. Blood Coagul Fibrinolysis. 2019;30(8):423-425. Doi 10.1097/ MBC. 0000000000000849.

УДК 616:612.017.11

КЕЙС РЕПОРТ: ПАЦИЕНТЫ С СИНДРОМОМ ЛУИ БАР

Розумбетов Р.Ж., Исмаилова А.А., Рахимжонов А.А., Талипова А.А., Касимова М.С., Каримова Д.С, Ханова Х.Н., Акбаров У.С., Петрова Т.А., Шер Л.В., Ашурова Ф.К., Искандаров Ш.Т.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Hayotning asosiy omili bo'lgan moslashish genetic o'zgarishlar bilan ta'minlanadi. Ammo bu o'zgarishlar har doim ham ijobiy emas va ularning natijalaridan biri birlamchi immunitet tanqisligi (BIT) bo'lishi mumkin. Bu immunitet tizimining buzilishiga olib keladigan ba'zi genetic nuqsonlar tufayli kelib chiqqan klinik ko'rinishdagi keng o'zgarishlarga ega bo'lgan (odatda kamdan-kam uchraydigan) kasalliklarning katta guruhi. Bitta BIT Lui Bar sindromi bo'lib, u autosomal retsessiv tarzda meros bo'lib o'tadi va ayrim mamlakatlarda 1:40 000 tez-tez uchraydi. Ushbu masala bo'yicha hisobotda biz Lui Bar sindromi bo'lgan bir oiladan ikkita bemorni ko'rib chiqamiz.

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

SUMMARY

Adaptability, a key factor in the survival of a species, is ensured by genetic changes. But these changes are not always favorable, and one of their results may be primary immunodeficiencies (PID). This is a large group of (usually rare) diseases with wide variations in clinical manifestation, caused by some genetic defect that leads to disruption of the immune system. One of PID is Louis Bar syndrome, which is inherited in an autosomal recessive manner and occurs with an incidence of 1:40,000 in some countries. In this case report, we look at two patients from the same family with Louis Bar syndrome.

Keywords: *immunodeficiency, diagnosis, treatment.*

Синдром Луи Бар является первичным иммунодефицитов (ПИД), и возникает в следствии мутации в гене ATM (Ataxia Telangiectasia, Mutated), которая участвует в восстановлении поврежденной ДНК, делении клетки и т.д.[1]. Распространённость болезни сильно варьирует в зависимости от стран, от 1: 40 000 до 1:300 000[2]. Самой распространённой манифестацией считается прогрессивная мозжечковая атаксия, дизартрия, характерные черты лица, телеангиэктазия и частые инфекции [3]. В связи с тем, что ATM играет важную роль в восстановлении ДНК, дефицит этого белка приводит к повышенному (25%) риску развития онкологических заболеваний[4]. Не смотря на то, что болезнь наследуется аутосомно рецессивно, даже носители мутации в гене ATM имеют повышенный риск развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, и в следствии имеют более низкую продолжительность жизни [5]. В этом кейс репорте, мы рассмотрим два пациентов из одной семьи с синдромом Луи Бар.

Паиценит №1: Девочка. 12 лет. Близкородственный брак (в 3-4 поколения). Ее сестра проявляет схожие симптомы (пациент №2). Со слов родителей, с рождения диарея, отставание в ПМР, в настоящее время шаткость походки, речь нарушена, частые инфекционные эпизоды. Лабораторные данные: CD3+ 458 кл/мкл, CD4+ 221 кл/мкл, CD8+ 237 кл/мкл, CD20+ 204 кл/мкл, IgG 9.86 г/л, IgM 3,65 г/л и АФП 201 нг/мл. Общее состояние: тяжелое по заболеванию. Самочувствие значительно не нарушено. Кашель влажный, частый. Телеангиоэктазии склер, шаткость при ходьбе, ходит с поддержкой, неустойчивость в вертикальном положении, гипотония. Кожные покровы смуглые, чистые и слизистые чистые. Л/у не пальпируются. Миндалины не визуализируются. В легких дыхание проводится во все отделы, по всей поверхности выслушиваются многочисленные разнокалиберные хрипы, одышки нет. Сердечные тоны звучные, ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Стул оформленный. Дизурии нет. После консультации с генетиком, поставлен диагноз синдром Луи Бара. При проведении полно-экзомного секвенирования было выявлена гетерозиготная мутация в гене ATM (c.8384_8392del). Даны рекомендации по заместительной иммуноглобулинотерапии.

Пациент №2: Девочка. 9 лет. Близкородственный брак (в 3-4 поколения). С 1-2 лет стали отмечать шаткость походки. В 2018 г инфекционный эпизод. При лабораторном обследовании обнаружена лимфопения. Было проведено секвенирование по Сенгеру гена ATM, выявлена мутация в гене ATM (c.8384_8392del) в гомозиготном положении. Общее состояние: тяжелое по заболеванию, астеничного телосложения, не лихорадит, кожные покровы чистые, на туловище множественные гиперпигментированные пятна, мелкие, до 5 мм в диаметре. На предплечьях, затылочной части шеи гиперемированные мелкие гранулематозное образования. Максимально до 5 мм. Л/у без патологии. Слизистые чистые. Редкий влажный кашель. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий безболезненный, пальпируется край селезнки, печень у края реберной дуги. Стул диурез со слов без патологии. Заключение: Синдром Луи-Бара. Рекомендации: 1. наблюдение

иммунолога. 2. Регулярная заместительная терапия иммуноглобулинов для внутривенного введения в дозе 0.4-0.6 гр/кг массы тела с обязательной коррекции по весу по мере роста ребенка. В том числе и на фоне нормального предтрансфузионного IgG 1 раз в 3-4 недели, препаратами, прошедшими вирусинактивацию в цикле своего производства и с наличием скрининга на отсутствие в них вируса B19. Вирус B19 вызывает тяжелые апластические состояния у больных с компрометированной иммунной системой. По жизненным показаниям ребенок нуждается в проведении регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов. Эту дозу иммуноглобулинов следует вводить одномоментно, в/в капельно. Применение Пентаглобина, а также иммуноглобулина для внутримышечного введения не показаны из-за их неэффективности у больного с данным диагнозом. Для адекватной противоинфекционной защиты необходимо поддерживать предтрансфузионный уровень иммуноглобулина G не менее 8-10 г/л! В случае, если данная концентрация не достигнута, показано увеличения разовой дозы ВВИГ до 0,8 – 1 гр/кг или сокращение интервала между введениями препарата до 3-х недель. Профилактическая противомикроная терапия: Азитромицин 10 мг/кг/сут (150 мг в сутки), per os – постоянно 3 раза в неделю самостоятельно не отменять.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая специфику нашего региона, мы предполагаем повышенную встречаемость ПИД, включая синдром Луи Бар. Тем не менее, эти заболевания остаются мало изученными, и им не уделяются должное внимание. В этой статье мы рассмотрели два случая синдрома Луи Бара. Хотя оба пациента имеют типичные клинические манифестации, только одна из них имеет гомозиготную мутацию ATM.

ЛИТЕРАТУРА

1. P. Amirifar, M. R. Ranjouri, R. Yazdani, H. Abolhassani, and A. Aghamohammadi, 'Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology', Pediatric Allergy and Immunology, vol. 30, no. 3. Blackwell Publishing Ltd, pp. 277–288, May 01, 2019. doi: 10.1111/pai.13020.
2. C. Rothblum-Oviatt, J. Wright, M. A. Lefton-Greif, S. A. McGrath-Morrow, T. O. Crawford, and H. M. Lederman, 'Ataxia telangiectasia: A review', Orphanet Journal of Rare Diseases, vol. 11, no. 1. BioMed Central Ltd., Nov. 25, 2016. doi: 10.1186/s13023-016-0543-7.
3. M. Moin et al., 'Ataxia-Telangiectasia in Iran: Clinical and Laboratory Features of 104 Patients', Pediatr Neurol, vol. 37, no. 1, pp. 21–28, Jul. 2007, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.002.
4. M. Choi, T. Kipps, and R. Kurzrock, 'ATM mutations in cancer: Therapeutic implications', Molecular Cancer Therapeutics, vol. 15, no. 8. American Association for Cancer Research Inc., pp. 1781–1791, Aug. 01, 2016. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945.
5. N. J. H. van Os et al., 'Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline', Clinical Genetics, vol. 90, no. 2. Blackwell Publishing Ltd, pp. 105–117, Aug. 01, 2016. doi: 10.1111/cge.12710.

UDC: 616.895.87

FEATURES OF PSYCHOTHERAPY OF DIGESTIVE BEHAVIOR DISORDERS IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH CONSIDERATION OF GENDER DIFFERENCES

Fayzullayeva K.R., Babarakhimova S.B.
Tashkent Pediatric Medical Institute

XULOSA

Maqolada paranoid shizofreniya bilan og'rigan bemorlarda ovqatlanish buzilishlarini o'rganish natijalari keltirilgan, bu kasallikning klinik ko'rinishlari gender xususiyatlarini hisobga olgan holda psixofarmakoterapiya va psixokorrektiv taktikalarni optimallashtirishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: *paranoid shizofreniya, ovqatlanish buzilishi, gender farqlari.*

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты исследования нарушений пищевого поведения у больных параноидной шизофренией, которые позволяют оптимизировать психофармакотерапию и психокорригирующую тактику с учетом гендерных особенностей клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: *параноидальная шизофрения, расстройства пищевого поведения, гендерные различия.*

The article presents the results of studies of eating disorders in patients with paranoid schizophrenia, which allow to optimize psychofarmacotherapy and psychocorrectional tactics, taking into account the gender characteristics of the clinical manifestations of the disease.

The relevance of the problem of studying eating disorders in patients with paranoid schizophrenia taking into account gender characteristics is due to their diversity, difficulties in verification and emerging pharmacoresistance, as well as patients' non-compliance with medical prescriptions [1,3]. There are very few scientific works in the literature devoted to digestive disorders in schizophrenic patients and they mainly study clinical manifestations of this phenomenon, without emphasizing gender differences [2,6]. The methods of psychotherapeutic intervention in patients with paranoid schizophrenia comorbid with eating disorders have been studied to a much lesser extent [4,5].

THE AIM OF THE STUDY

To study the features of digestive disorders in women and men with paranoid schizophrenia to improve medical and psychological care for this contingent of patients.

MATERIALS AND METHODS OF THE STUDY

33 patients with paranoid schizophrenia who were under inpatient treatment in a psychiatric hospital were included in the study. Among them, there were 15 female patients and 18 male patients with eating disorders. Clinical-psychopathologic and catamnestic methods of research were used during the study. From psychometric methods Calgary Scale, PANSS, EAT-40: Eating Attitude Test (diagnosis of anorexia and bulimia) and retrospective analysis of patients' medical records were used. At the next stage, the collected research results were subjected to statistical processing. When studying the material, in addition to detailed clinical case histories, standardized cards were fille d out for all patients to assess the main clinical and clinical-pathogenetic parameters of the disease, necessary for statistical analysis. All patients received psychologically corrective work in the form of group sessions of art therapy.

RESULTS AND DISCUSSION

65% of 33 examined patients were diagnosed with paranoid schizophrenia with continuous type of course F-20.00, 35% of examined patients were diagnosed with paranoid schizophrenia with episodic type of course F-20.01.

The initial stage of paranoid schizophrenia occurred at the period of the disease debut at the age of 30-35 years and was characterized by a medium-progressive course. The main group included patients diagnosed with paranoid or undifferentiated schizophrenia, with a long history of verification of this diagnosis and duration of receiving neuroleptic therapy for more than 5 years before inclusion in the study; aged 18 to 60 years, who had been refusing or restricting food intake for at least a month by the time of hospitalization. In the majority of patients with restrictive eating behavior the therapist diagnosed chronic gastritis and gastroduodenitis, also chronic cholecystitis, non-specific ulcerative colitis. Non-specific ulcerative colitis was found in 5% of examined men, probably developed as a result of prolonged hunger and selective nutrition. Moreover the majority of the examined women suffered from constipation and in 20 % of the examined women chronic gastritis and gastroduodenitis was diagnosed in anamnesis, whereas in men it was found in about 40 % of cases. In the examined group as a result of testing with the Calgary Scale, the presence of depressive disorders of various degrees of severity was revealed; more than half of the patients had moderate depression (55%), 36% had mild depression and 10% had severe depression. Gender differences in the severity of depressive symptomatology were distributed as follows: in men mild depression was detected in 68% of cases and in 31% of cases moderate depression was diagnosed, and in women moderate depression was more frequent - in 70% of cases, and mild depression was detected in 29% of patients. Clinical manifestations of the emotional sphere in men were characterized by a greater representation of dysphoric states with inclusions of hypomaniacal symptoms of anger. According to the results obtained after the patients came out of depression, each of the compared groups revealed its own peculiarities of eating behavior disorders: for the majority of patients with paranoid schizophrenia with a continuous type of course there was characteristic anorectic eating behavior with food refusal on the basis of acute productive psychosymptomatology in the form of perceptual disorders and delusional inferences, for the group of patients with paranoid schizophrenia with an episodic type of course there was bulimic eating behavior on the background of affective and delusional inferences. Gender peculiarities of digestive disorders in women were predominantly represented by a tendency to excessive overeating, the formation of metabolic eating behavior, and a tendency to overeat.

In men, eating behavior disorders were most often manifested by refusal to eat, use of biologically active food supplements promoting weight loss, which led to decreased compliance and relapse of the endogenous process. As a result of psychological examination of almost all observed patients, specific symptoms characteristic of schizophrenic process were revealed, namely, a decrease in selectivity of cognitive processes (actualization of unusual, non-standard, latent properties and relations of objects, perceptual images, speech connections), a tendency to broad generalizations, symbolic and unusual mediated images, a special cognitive style associated with a high level of abstraction, creativity, and the choice of non-standard strategies . The main method of psychotherapeutic intervention was art therapy using anti-stress coloring stencils "Food". The majority of male patients were happy to perform the tasks of the psychotherapist, mostly using bright warm colors during the art therapy. Unlike men, female patients chose cold colors of the paint palette for coloring pictures with food, motivat-

ing their choice by aversion to food and lack of appetite. Statistical processing and analysis of the obtained results of the effectiveness of psychocorrectional work testified in favor of the correct choice of psychotherapeutic tactics.

These studies allow to optimize the complex approach to therapy of digestive disorders in patients with paranoid schizophrenia, to reduce the number of hospitalizations, to prolong remission periods and to prevent possible somatic complications. The results obtained in the course of the study contribute to better planning of pharmacotherapy in combination with psychotherapy. The used integrative methods of psychotherapy for patients with paranoid schizophrenia taking into account gender features in psychiatric hospitals will help to optimize the rehabilitation of patients with restrictive eating behavior.

CONCLUSIONS

Thus, it was established that gender features of digestive disorders in men were predominantly represented by the tendency to excessive overeating, formation of metabolic syndrome. In women, eating disorders were most often manifested by refusal to eat, use of biologically active food supplements that promote weight loss, which led to decreased compliance and relapse of the endogenous process. The results obtained in the study contribute to better planning of pharmacotherapy in combination with psychotherapy.

REFERENCES

1. Абдуллаева В.К. Бабарахимова С. Б., Файзуллаева К.Р., Мирворисова З.Ш. Клинические аспекты дигестивных расстройств у подростков// Педиатрия.– 2023, 1, бет 83-86
2. Антохин Е.Ю. Гендерные аспекты психогенных депрессий: особенности клиники, подходы к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. – №2. – С.52-60
3. Бабарахимова С. Б., Файзуллаева К.Р., Мирворисова З.Ш. Арт-терапия дигестивных расстройств у больных параноидной шизофренией // Арт-терапия. Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник материалов II Международной научно-практической конференция (20 апреля 2023 г.) / Г. В. Акименко, А. А. Лопатин, А. М. Селедцов, А.И. Ростов-на-Дону. –2023.– 145-148 бетлар.
4. Бабарахимова С. Б., Файзуллаева К.Р., Мирворисова З.Ш. Параноид шизофрения билан касалланган беморларда дигестив бузилишнинг арт -терапияси// Биология ва тиббиёт ва муамолари, 2023, 1 (142), бет 19-22
5. Бабарахимова С.Б., Шаханская О.В., Искандарова Ж.М. Личностные особенности женщин с депрессивными расстройствами и их влияние на качество жизни // Сборники конференций НИЦ Социосфера. – 2013. – №21. – С.109-112.
6. Бухановский А.О., Кутявин Ю.А., Литвак М.Е. Общая психопатология. Р.-Д.,1998, с.219-243
7. Демидова, Т. Ожирение проблема всех возрастов и всех стран / Т. Демидова // Диабет. Образ жизни. – 2000. – № 2. – С. 38—41.
8. Крылов, В. И. Аффективные нарушения у больных с патологией пищевого поведения / В. И. Крылов // Соц. и клин, психиатрия. 1994. - Т. 4, № 1.-С. 19-
9. Ромацкий, В. В. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения : аналитический обзор литературы, часть II / В. В. Ромацкий, И. Р. Семин // Бюллетень сибирской медицины. 2006. – №4. – С. 83.
10. Саттаров Т.Ф., Бабарахимова С. Б., Файзуллаева К.Р., Мирворисова З.Ш. Особенности психотерапии у пациентов с параноидной шизофренией // Ошибки и заблуждения в психиатрии [Электронный ресурс]: материалы российской научной конференции; г. Ростов-на-Дону, 17 июня 2023 г. / ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. -
11. Саттаров Т.Ф., Бабарахимова С. Б., Файзуллаева К.Р., Мирворисова З.Ш. Эффективность проведения психотерапевтического вмешательства у пациентов с параноидной шизофренией // Zamonaviy psixologiyada ilmiy tadqiqotlar: muammolar, yutuqlar, innovatsiyalar" mavzusidagi Xalqaro ilmiy-nazariy anjuman to`plami // Buxoro, 2023-yil 19-20-may. – 420-423 b.
12. Matveeva A.A., Sultonova K.B., Abbasova D.S. et al. Optimization of psycho-diagnostics of emotional states // Danish Scientific Journal. – 2020.–VOL 3, No 5 pp. 24-27
13. Neumarker, K. Perspectives of eating disorders from the Charite Hospital in Berlin / K. Neumarker, A. Bartsch // Eur. Child Adolesc. Psychiatry.– 2003. –V. 12.– P. 14-19.
14. Orlova O.V.. "Eating disorders as an integrative scientific problem" Acmeology, no. 3 (55). – 2015. –pp. 214-214.

УДК 616-006.441:615.281.8:571.27

ВОЗМОЖНОСТИ И ПОДХОДЫ К ИММУНОТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ В МИРЕ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р., *Исмаилова А.А.
Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан
*Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Долзарблиги. *Сўнгги йилларда дунёда Ходжкин бўлмаган лимфомалари бўлган беморларни даволаш учун турли хил истиқболли иммунотерапия усуллари ишлаб чиқилган. Бу ютуқлар орасида етакчи ўринни лимфоцит юзаки антигенлар қарши қаратилган даволаш ва эмлаш муҳим ҳисобланади.*

Тадқиқот мақсади. *Дунёда монотерапия ва комбинацияланган терапия шаклида иммунотерапиядан фойдаланиш имкониятлари тўгрисида дунё маълумотларини таҳлил қилиш ва ўрганиш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *Муаллифлар иммунотерапия бўйича энг муҳим маълумотларни таҳлилий қидириш, таҳлил қилиш ва тизимлаштиришни амалга оширдилар, улар ҳозирда дунёда клиник ишланмалар кўринишида, аммо Ходжкин бўлмаган лимфомаларни даволашнинг дастлабки муваффақиятли натижаларига эришдилар.*

Олинган натижалар ва мухокама. *Ҳозирги вақтда кимётерапияни замонавий иммунотерапия ва эмлашнинг бошқа турлари билан бирлаштирган тасдиқловчи қўшма гуруҳ ва рандомизацияланган синовлар ўтказилмоқда. Ушбу шарҳ бугунги кунда дунёда самарадорлигини кўрсатган иммунотерапиянинг энг самарали усулларини тақдим этади.*

Хулоса. *Бугунги кунда иммунотерапия лимфомалар ва лейкемиянинг терапевтик арсеналининг муҳим қисмига айланди. Маълумки, моноклонал антикорлар ФДА томонидан тасдиқланган ва якка ўзи ёки кимётерапия ёки бошқа биологик воситалар билан биргаликда кенг қўлланилади. Иммун ҳужайраларининг турли популяциялари ёрдамида даволашнинг пассив усуллари ўрганилмоқда ва клиник тадқиқотлар олиб борилмоқда.*

Калит сўзлар: *онкологияда иммунотерапия, моноклонал антикорлар, генетик муҳандислик, кимётерапия, Ходжкин бўлмаган лимфома, радиоиммунотерапия, иммунитет.*

SUMMARY

Relevance. *In recent years, a variety of promising immunotherapy methods have been developed in the world for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphomas. Chief among these achievements are impressive approaches to therapy directed against lymphocyte surface antigens and vaccination.*

The aim of the study. *To analyze and study the world data on the possibilities of using immunotherapy in the form of monotherapy and combination therapy in the world.*

Material and methods of research. *The authors carried out an analytical search, analysis and systematization of the most important data on immunotherapy, which are currently in the form of clinical developments in the world, but have already obtained primary successful results of treatment of non-Hodgkin's lymphomas.*

The results obtained and their condemnation. *Currently, confirmatory joint group and randomized trials are being conducted, combining chemotherapy with other types of modern immunotherapy and vaccination. This review presents the most effective methods of immunotherapy, which have shown their effectiveness in the world today.*

Conclusions. *Today, immunotherapy has become an important part of the therapeutic arsenal of lymphomas and leukemia. It is known that monoclonal antibodies have been approved by the FDA and are widely used either alone or in combination with chemotherapy or other biological agents. Passive methods of treatment using different populations of immune cells are under study and clinical trials.*

Keywords: *immunotherapy in oncology, monoclonal antibodies, genetic engineering, chemotherapy, non-Hodgkin's lymphoma, radioimmunotherapy, immunity.*

Использование моноклональных антител в качестве противораковой терапии широко изучалось с момента их первоначальной разработки Колером и Мильштейном [1,2,5,8]. В отличие от химиотерапии, при достаточной антигенной специфичности антитела могут преимущественно связываться с опухолевыми клетками, а не с нормальными [3,4,9,12]. Известно, что эта специфичность может обеспечить целенаправленное уничтожение злокачественных клеток и относительное сохранение несвязанных нормальных тканей [6,7,9,11,14]. Многие исследователи изучали иммунотоксины или радиоиммуноконъюгаты как методы доставки токсичного соединения или радиоактивности к опухолевым клеткам. Однако немеченые антитела могут использовать ряд механизмов, вызывая прямые противораковые эф-

фекты или индуцируя вторичный иммунный ответ против опухолевых клеток [10,16].

Фактически, первое успешное использование антител в качестве лечения рака было продемонстрировано именно при лимфоме, и теперь эти агенты используются для лечения тысяч пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ) [12,17]. Явная активность моноклональных антител как отдельных агентов впоследствии привела к дальнейшей оценке их комбинаций с химиотерапией и другими биологическими препаратами [1,8,9,12,14]. В этой обзорной статье будут рассмотрены данные об отдельных агентах для нескольких моноклональных антител с доказательствами терапевтического действия при лимфоме, которые доступны либо для общего использования, либо для клинических испытаний [7,10,14,18].

Установлено, что при выборе терапии, особенно с учетом мишени для любого противоопухолевого агента желательно, чтобы опухолевые клетки преимущественно связывались, а токсичность была сведена к минимуму за счет сохранения нормальных клеток [7,10]. Так, исследователи в первую очередь сосредоточились на разработке антител, нацеленных на антигены, присутствующие в опухолях разных пациентов, что позволит более широко использовать этот агент. Более беспорядочные антигены обычно также экспрессируются на нормальных тканях, что может привести к токсичности, если нормальные клетки уничтожаются или повреждаются с последствиями. Следовательно, выбор подходящего целевого антигена играет важную роль в активности (в зависимости от механизма действия) и токсичности [1,8,9,12,14].

Хотя большинство попыток улучшить результаты терапии, в частности иммунотерапии не всегда оказываются успешными. Поэтому, процесс создания и открытыя новых методов иммунотерапии остается актуальным и еще долго будет актуальным.

В совокупности вся актуальность проблемы иммунотерапии сводится к индивидуальному подходу в дальнейшем развитии иммунотерапии в целом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ и изучить мировые данные о возможностях применения иммунотерапии в виде монотерапии и комбинированной терапии в мире.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторами проведен аналитический поиск, разбор и систематизация имеющихся данных в мире по вопросам иммунотерапии опухолей, в частности, неходжкинских лимфом, потому что в мре появилось достаточно много различных подходов к иммунотерапии. В обзоре будут освещены данные свежих источников литературы, которые представляют собой обширный материал по проведенным клиническим испытаниям в области иммунотерапии неходжкинских лимфом. Данная статья больше носит информаивный характер и будет полезна для практической онкологии.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследователи в области создания иммунотерапии в первую очередь сосредоточились на разработке антител, нацеленных на антигены, присутствующие в опухолях разных пациентов, что позволит более широко использовать эти препараты [1,4,7,14,18]. Выбор подходящего целевого антигена играет важную роль в активности (в зависимости от механизма действия) и токсичности. Поскольку большинство лимфом (около 85-90%) имеют В-клеточное происхождение, антигены пан-В-клеток широко изучались в качестве потенциальных мишеней для терапии антителами [4,9,16,18]. Еще одним важным вопросом терапевтических подходов является структура самой молекулы антитела. Большинство моноклональных антител первоначально разрабатываются в мышиной форме, а многие из них позже модернизируются как химерные или гуманизированные (приблизительно 95% человеческих антител с сайтом связывания антигена, содержащим мышиный компонент) [12,14]. Структура и подкласс антител могут влиять на проникновение в опухоль, а также на способность опосредовать активацию комплемента и антителозависимую клеточную цитотоксичность [14]. Следовательно, большинство схем лечения, разработанных с использованием мышиных или человеческих антител, ограничиваются относительно небольшим количеством доз, при этом схемы повторного введения более практичны для гуманизированных или химерных агентов. Несмотря на эти опасения, все последствия образования антиантител в большинстве случаев остаются неясными [3,17].

Так, первым моноклональным антителом, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) для лечения рака, был ритуксимаб, направленный против антигена CD20, и его назначали более чем 100 000 пациентам [5,18]. Объективные клинические ответы были продемонстрированы у значительного числа пациентов, что побудило к разработке многоцентрового исследования II фазы по применению ритуксимаба при рецидивирующей индолентной НХЛ [12,19]. Важной особенностью этой терапии для этой группы пациентов было то, что цитопения была минимальной, что делало этот вариант особенно привлекательным для людей с ограниченным резервом костного мозга из-за заболевания или предшествующего лечения. Это также предположило, что при использовании комбинаций с химиотерапией можно ожидать минимальной перекрывающейся токсичности [4,15]. Впоследствии ритуксимаб был одобрен и получил широкое признание в качестве монотерапии при рецидивирующей и рефрактерной НХЛ низкой степени злокачественности [15,19]. Хотя большинство попыток улучшить результаты, полученные при терапии ритуксимабом, были сосредоточены на комбинациях с химиотерапией, а также с другими биологическими агентами,

многие вопросы остаются в стадии активного изучения [18,19]. Следовательно, дополнительная информация о механизмах противолимфомной активности, возникающей в результате терапии ритуксимабом, должна позволить улучшить стратегии лечения с использованием этого и других антител как в виде отдельных агентов, так и в комбинации, а также дальнейшее определение оптимальных условий для их использования.

Далее, появились такие моноклональные антитела как Кампат-1Н (Алемтузумаб). Campath-1H представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1 κ, которое нацелено на антиген CD52, экспрессируемый на нормальных и злокачественных В- и Т-лимфоцитах, а также NK-клетках, моноцитах и макрофагах [1,12,16,20]. Механизм действия этого антитела также неясен, но in vitro было продемонстрировано, что оно, как и ритуксимаб, опосредует лизис комплемента, антителозависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза в определенных клеточных линиях. Было показано, что экспрессия CD52 выше у некоторых пациентов с лимфоидными злокачественными новообразованиями, отвечающих на лечение, по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение, и может быть причиной более высокого уровня ответа при Т-пролимфоцитарном лейкозе по сравнению с ХЛЛ [4,9,14,18].

Первоначальные испытания внутривенной терапии осложнялись инфузионными реакциями, которые, по-видимому, следуют за лигированием CD16 на NK-клетках, что приводит к высвобождению интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α и интерферона-γ [3,7,15,18]. Терапевтическая активность Campath-1H была наиболее значительной в крови, костном мозге и селезенке, с меньшей активностью в отношении поражения лимфатических узлов, которое обычно более выражено при НХЛ [7,15].

Следующий препарат это HLL2 (эпратузумаб), антиген CD22 широко экспрессируется как на нормальных, так и на злокачественных В-клетках, его распределение сравнимо с распределением CD20, хотя плотность антигена может быть более вариабельной [1,8,9,12,14]. Позже был создан препарат моноклональное антитело Hu1D10, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, связывающийся с вариантом В-цепи HLA-DR. Примерно 70% здоровых людей экспрессируют целевой антиген в периферической крови (в основном в компартменте В-лимфоцитов), тогда как экспрессия наблюдается в дендритных клетках и моноцитах периферической крови. Было показано, что Hu1D10 индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность и комплемент-опосредованный лизис, а также передачу сигналов посредством фосфорилирования тирозина в клеточных линиях лимфомы. По этим причинам он рассматривается как потенциальный метод лечения НХЛ [9,16,17,20].

Позже появились возможности проведения лечения моноклональными антителами в сочетании с химиотерапией для лечения неходжкинских лимфом. Так, Ритуксимаб был первым рекомбинантным моноклональным антителом (МАт), которое было введено в клиническую практику около 7 лет назад. В настоящее время это единственный препарат, лицензированный для лечения пациентов с лимфомой, хотя в настоящее время проходят испытания другие моноклональные антитела [9,14,19,20]. Это легло в основу комбинации ритуксимаба с химиотерапией при индолентных лимфомах. Первое исследование, в котором сообщалось о пациентах, получавших химиотерапию и ритуксимаб, появилось в 1999 году. На основании данных in vitro исследователи решили объединить классический режим CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) с инфузией ритуксимаба независимо от циклов CHOP [14,15,17,20]. Предварительные сообщения о других типах комбинаций появлялись на различных научных конференциях: с флударабином отдельно или в сочетании с митоксантроном и дексаметазоном (FND), DHAP (дексаметазон, цитозин арабинозид, цисплатин) или CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) у пациентов, ранее не получавших лечения. или пациентов, ранее проходивших лечение. Все эти предварительные отчеты продемонстрировали хорошие показатели ответа [3,5,9,15].

Также были разработаны методы лечения ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии. Поскольку эффективность ритуксимаба оказывается наибольшей при меньшей массе опухоли, его эффективность теоретически может быть выше у пациентов, реагирующих на химиотерапию как первой линии, так и при рецидиве. Если исследования в этой области продолжаются для пациентов с фолликулярной лимфомой или DLCL, ни одно из них еще не представлено [15,18,19,20]. Позже начали применять ритуксимаб перед сбором стволовых клеток [4,7,22]. Большинство опубликованных исследований продемонстрировали исчезновение реаранжированных клеток bcl-2 или bcl-1 в собранных стволовых клетках [3,6]. Были попытки радиоиммунотерапии неходжкинских лимфом [8,12]. Разработка и валидация серотерапии моноклональными антителами как эффективного терапевтического подхода к лечению НХЛ, возможно, является самым важным достижением в терапии лимфомы за последнее десятилетие. Успехи ритуксимаба и других антител ясно показывают, что «немодифицированные» антитела останутся важнейшими компонентами схем лечения лимфомы в обозримом будущем. Однако, несмотря на их однозначный успех, существуют ограничения эффективности немодифицированных антител. Половина пациентов с рецидивирующими индолентными лимфомами и две трети пациентов с рецидивирующими агрессивными лимфомами не достигают объективной ремиссии при применении ритуксимаба, и лишь небольшой процент пациентов, ответивших на лечение, достига-

ют полной ремиссии [2,7,19,20]. Поэтому, чтобы повысить терапевтическую эффективность антител, исследователи конъюгировали их с цитотоксическими радиоизотопами, чтобы нацелить лучевую терапию конкретно на участки опухоли и повысить общую и полную частоту ремиссии.

По мере развития возможностей биологии и генной инженерии, появились работы по клиническим испытаниям немиелоаблативной радиоиммунотерапии анти-классом II (антителами HLA) [1,5,21]. Джеральд и Салли ДеНардо из Калифорнийского университета в Дэвисе были первыми исследователями, которые систематически исследовали потенциальную полезность радиоиммунотерапии для лечения В-клеточных злокачественных опухолей [5]. Это положило основание для клинических испытаний немиелоаблативной радиоиммунотерапии анти-CD20-антителами. В большинстве клинических исследований В-клеточных лимфом использовались меченные радиоактивным изотопом антитела против CD20 [2,8,21,23]. Что в свою очередь послужило для проведения предварительной таргетной радиоиммунотерапии анти-CD20-антителами [4,9]. Также в литературе можно увидить работы по клиническим испытаниям немиелоаблативной радиоиммунотерапии анти-CD22-антителами [6,9,14,16]. Етсь работы по радиоиммунотерапии с трансплантацией стволовых клеток. Пресс и др. в Сиэтле за последнее десятилетие провели серию исследований, изучающих возможность замены внешнего лучевого облучения всего тела таргетной радиоиммунотерапией против CD20 при трансплантации стволовых клеток пациентам с рецидивирующими лимфомами [4,11,13,17].

Следует сказать несколько слов про терапевтические вакцины против злокачественных лимфоидных опухолей [3,7,11,19]. Стратегия противоопухолевой вакцинации можно разделить на две основные группы: те, в которых опухолевый антиген известен, когда задача состоит в создании вакцины с определенным молекулярным составом, и те, в которых опухолевый антиген или антигены не охарактеризованы, но предположительно существуют. Так, основная задача состоит в том, чтобы наделить опухолевые клетки способностью эффективно представлять свои антигены иммунной системе [5,8]. Поэтому, когда касается предполагаемых опухолевых антигенов, в настоящее время проводятся клинические испытания, в ходе которых опухолевые клетки трансдуцируются генами, кодирующими иммуностимулирующие молекулы, такие как GM-CSF или генами, кодирующими молекулы, которые корректируют дефицит опухолевой клетки, чтобы представить ее антигены иммунная система, такая как лиганд CD40 или CD80/B7 [8,21]. На основании этого была даже созданы опухольспецифические идиотипические вакцины от лимфомы [18,20]. Есть повод для волнения по поводу перспектив эффективной вакциной для терапии лимфомы, поскольку начинаются рандомизированные испытания вакцины и в клинику поступают новые испытания вакцин на основе клеток. Так, специфические для пациента Id-вакцины также могут найти применение в терапии других В-клеточных злокачественных новообразований.

ВЫВОДЫ

Сегодня иммунотерапия стала важной частью терапевтического арсенала лимфом и лейкемии. Так, известно, что несколько моноклональных антител были одобрены FDA и широко используются либо отдельно, либо в сочетании с химиотерапией или другими биологическими агентами. Пассивные методы лечения с использованием различных популяций иммунных клеток находятся в стадии изучения и клинических испытаний. Однако, в настоящее время еще ни один метод активной иммунотерапии полностью не доказал свою эффективность в клинической практике, но несмотря на это предпринимаются интенсивные усилия по разработке эффективной иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниезова Ш.Х. Состояние иммунореактивности больных раком шейки матки на фоне экстракорпоральной иммунофармакотерапии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 1. С. 98-10. Cirillo M., Reinke S., Klapper W., Borchmann S. The translational science of hodgkin lymphoma. // Br J Haematol. – 2019. - 184(1). - 30-44.
2. Crombie J.L., LaCasce A.S. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. / Front Oncol. – 2019. – 9. - 109.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification-from controversy to consensus: The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol. 2000;11(Suppl I):S3–10.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. Ann Oncol. 1999;10:1419–32.
5. Feller AL, Diebold J, editors. Histopathology of Nodal and Extranodal Hodgkin Lymphoma. 3rd ed. Springer; 2004. Extranodal lymphoma; pp. 212–4.
6. Kahl B.S., Dreyling M., Gordon L.I. Recent advances and future directions in mantle cell lymphoma research: report of the 2018 mantle cell lymphoma consortium workshop. // Leuk Lymphoma. – 2019. - 60(8). - 1853-1865.
7. McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lym-

phoma. // Pediatr Radiol. – 2019. - 49(11). - 1545-1564.
8. Lees C., Keane C., Gandhi M.K., Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. // Br J Haematol. – 2019. - 185(1). - 25-41.
9. Vardell Noble V., Ermann D.A., Griffin E.K., Silberstein P.T. Primary Thyroid Lymphoma: An Analysis of the National Cancer Database. / A. Masztalerz, N. Van Rooijen, L.A. Everse // Cureus. – 2019. - 11(2). - e4088.
10. Poggio T., Duyster J., Illert A.L. Current Immunotherapeutic Approaches in T Cell Non-Hodgkin Lymphomas. // Cancers (Basel). – 2018. - 10(9). - 118-121.
11. Szegedi I. Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature. // Magy Onkol. – 2018. - 62(4). - 204-213.
12. Wang G.X. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. // Radiographics. – 2017. - 37(7). - 2132-2144.
13. Meena JP, Gupta AK, Parihar M, Seth R. Clinical profile and outcomes of non-Hodgkin's lymphoma in children: A report from a tertiary care hospital from India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2019;40:41–7.
14. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. Oncogene. 2004;23:6524–34.
15. Zapater E, Bagán JV, Carbonell F, Basterra J. Malignant lymphoma of head and neck. Oral Dis. 2010;16:119–28.
16. van der Waal RI, Huijgens PC, van der Valk P, van der Waal I. Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005;34:391–5.
17. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Oncologist. 2006;11:1100–17.
18. Lossos IS, Alizadeh AA, Diehn M, Warnke R, Thorstenson Y, Oefner PJ, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: Alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes. PNAS. 2002;99:8886–91.
19. Weiss LM, editor. Contemporary Issues in Surgical Pathology. 1st ed. Vol. 21. Churchill Livingstone; 1996. Low grade B-cell neoplasms; pp. 239–68.
20. Nathwani BN, Harris NL, Weisenburger DD, et al. Follicular lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyons, France: IARC Press; 2001. p. 162.
21. Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma. Best Pract Res Clin Haematol. 2018;31:2–14. [PubMed] [Google Scholar]
22. Palutke M, Eisenberg L, Mirchandani I, et al. Malignant lymphoma of small cleaved lymphocytes of the follicular mantle zone. Blood. 1982;59:317–22.
23. Weisenburger DD, Armitage JO. Mantle cell lymphoma-an entity comes of age. Blood. 1996;87:4483–94.

УДК 616-006.441:615.281.8:571.27

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р.
Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

ХУЛОСА

Долзарблиги. *НХЛ (Ходжкин бўлмаган лимфомалар) кўпинча Осиё минтақаларида учрайдиган ва мураккаб курсга эга бўлган лимфопролифератив хатарли ўсмаларнинг гетероген гуруҳидир. Ҳозирги даволаш имкониятларига қарамай, бу муаммо мамлакатимизда қийин ва ҳалигача ҳал қилинмаган.*

Тадқиқот мақсади. *Касалликнинг диагностикаси, даволаш ва прогнозини яхшилаш мақсадида НХЛ билан оғриган беморларда адаптив иммунитетнинг асосий омилларини ўрганиш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *НХЛ билан касалланган 36 бемор текширилди. Асосий клиник, лаборатория ва инструментал тадқиқот усуллари ўтказилди. Иммунологик тадқиқотлар иммунитет тизимининг уяли ва гуморал параметрларини ўрганишни ўз ичига олган.*

Олинган натижалар ва мухокама. *СД3+Т-лимфоцитлар, СД4+Т-ёрдамчи ҳужайралар, иммунорегулятор индекс (ИРИ)ни бостириш, СД8+Т-лимфоцитлар, СД16+ ҳужайралар сонининг кўпайиши ва иммунитетнинг гуморал боғланишида намоён бўладиган иммунитетнинг ҳужайравий боғланишида ҳам аниқ ўзгаришлар аниқланди. НҲЛ биланоғриганбеморлардахосбўлганиммуноглобулин Ж ваиммуноглобулин А консентрацияси.*

Хулоса. *Биз томонидан олинган маълумотлар пролифератив жараённи тавсифловчи В-ҳужайра (гуморал) иммун жавобининг фаоллашиши фонида чуқур Т-ҳужайра иммунитет танқислигини тасдиқлайди. НХЛнинг асосий патогенетик механизми талаффуз қилинади Т-ҳужайра иммуносупрессияси.*

Калит сўзлар: *Ходжкин бўлмаган лимфома, вирус-ассоциация, СД+, СД16+, апоптоз, пролиферация, авидлик.*

SUMMARY

Relevance. *NHL (non-Hodgkin's lymphomas) are a heterogeneous group of lymphoproliferative malignant neoplasms, most often occurring in Asian regions and having a complex course. Despite the current treatment possibilities, this problem remains difficult and still unresolved in our country.*

The aim of the study. *To investigate the main factors of adaptive immunity in patients with NHL in order to improve the diagnosis, treatment and prognosis of the disease.*

Materials and methods of research. *36 patients with NHL were examined. The main clinical, laboratory and instrumental research methods were carried out. Immunological studies included the study of cellular and humoral parameters of the immune system.*

The results obtained and their condemnation. *Pronounced changes were revealed both in the cellular link of immunity, which are manifested by suppression of CD3+T-lymphocytes, CD4+T-helper cells, IRI, an increase in the number of CD8+T-lymphocytes, CD16+ cells, and in the humoral link of immunity – an increase in serum concentrations of IgG and IgA, characteristic of patients with NHL.*

Conclusions. *The data obtained by us confirm a deep T-cell immunodeficiency against the background of the activation of the B-cell (humoral) immune response, which characterizes the proliferative process. The main pathogenetic mechanism of NHL is pronounced T-cell immunosuppression.*

Keywords: *non-Hodgkin's lymphoma, virus-association, CD+, CD16+, apoptosis, proliferation, avidity.*

Лимфомы представляют собой третье по распространенности новообразование в области головы и шеи, возникающее в лимфоретикулярной системе [1,4,8,15]. Так, злокачественные лимфомы делятся на болезнь Ходжкина и неходжкинскую лимфому (НХЛ). При этом, НХЛ составляет примерно 5% злокачественных новообразований головы и шеи и имеет широкий спектр проявлений, сравнимых с болезнью Ходжкина. Ходжкинские и неходжкинские лимфомы наблюдаются в области головы и шеи, но среди пациентов с НХЛ чаще встречается экстранодальное поражение с поражением лимфатических узлов или без него [3,5,6,10,21].

НХЛ (неходжкинские лимфомы) представляют собой немалую гетерогенную группу лимфопролиферативных злокачественных новообразований. Почти 25% случаев НХЛ возникают в экстранодальных локализациях, и большинство из них наблюда-

ются как в узловых, так и в экстранодальных локализациях [1,4,7,8,14].

Наиболее распространенными подтипами НХЛ в развитых странах являются диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (около 30%) и фолликулярная лимфома (около 20%). Все остальные подтипы НХЛ встречаются с частотой менее 10% [2,6,7,11]. Так, например, НХЛ является шестой наиболее распространенной причиной смертности от рака в США после рака простаты, молочной железы, легких, колоректального рака и рака мочевого пузыря. Орофарингеальные лимфомы являются вторым по распространенности злокачественным заболеванием полости рта после плоскоклеточного рака [4,14,17,18].

Так, благодаря бурному развитию фундаментальной биологии, иммунологии и молекулярным биотехнологиям и генетики, в настоящее время в арсенале врачей и исследователей появились многочисленные возможности, которые помогают практикующему врачу в диагностике, лечении и в прогнозировании заболеваний, а также в правильном выборе иммунотерапевтических подходов к диагностике и лечению. В частности, мы говорим о возможностях иммунофенотипирования, а также оценки состояния иммунитета у больных с НХЛ.

В связи с этим, в последние годы большое внимание уделяется особенно клеточным и гуморальным факторам иммунитета, которые являются фундаментальными маркерами оценки характера течения заболевания и его поведения.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе будут представлены основные иммунологические значения, которые имеют важное значение в патогенезе и течении при НХЛ. К ним относятся такие факторы иммунитета, как клеточное звено, гуморальные параметры: иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы. Следует отметить, что перечисленные параметры иммунитета являются неспецифическими для различных заболеваний, но изучение их на фоне конкретной нозологии и сопоставление полученных результатов с клиническими проявлениями заболевания имеют определенно важное, специфическое значение, т.к. именно элементы иммунной системы сопровождают все процессы патогенеза, развития заболевания, ее прогрессирования и исход.

НХЛ рассматриваются как иммунодефицитное заболевание (иммунозависимое) и в литературе описывается как заболевание, относящиеся в патогенезе к вторичным иммунодефицитам. Вторичный (приобретенный) иммунодефицит – это клинико-иммунологический синдром, который развивается на фоне ранее нормально функционировавшей иммунной системы, характеризуется устойчивым выраженным снижением количественных и функциональных показателей специфических и\или неспецифических факторов иммунорезистентности и является зоной риска развития хронических инфекционных заболеваний, аутоиммунной патологии, аллергических болезней и опухолевого роста [5,9,22].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 36 пациентов с НХЛ, которые находились на постоянном лечении и наблюдении в динамике. Возраст мужчин составил 42,6±1,56 лет, женщин - 34,2±1,23 лет. Контрольную группу составили практически здоровые лица аналогичного возраста и пола. У всех больных диагноз был установлен на основании данных и результатов комплексного исследования (клинико-биохимического, рентгенологического, УЗИ, КТ, миелограммы, морфологического). Зоны поражения при неходжкинских лимфомах у больных чаще всего приходились на шейные и подмышечные л/узлы (более 50%), затем на средостенные, надключичные, забрюшинные и паховые (25-45%), меньше всего отмечалось поражение подвздошных л/узлов, селезенки, Вальдейера (20% и меньше). В обследование были включены пациенты, проходившие обследование в отделении химиотерапии. Всем больным проводили клинико-лабораторные исследования крови, куда входило изучение общего анализа крови и мочи, биохимических и иммунологических показателей, а также свертывающей системы крови. Больным проводилось комплексное клиннко-инструментальное обследование, направленное на уточнение распространенности опухолевого процесса и выявление имеющихся осложнений. С целью частоты полученных результатов, иммунологические исследования проводили лицам до начала химиотерапии.

Иммунологические исследования проведены в лаборатории с целью изучения основных клеточных и гуморальных фактров иммунной системы. Определение клеточного иммунитета (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+, CD20+), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов (CD38+ и CD95+) проводилась методом проточной цитофлуориметрии на Accuri C6 (USA) с использованием моноклональных антител.

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего (M±m). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. В качестве граничного сравнительного критерия статистической значимости достоверности принимали $p<0,05$.

ПОЛУЧЕНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы иммунологические клеточные и гуморальные параметры больных с НХЛ по сравнению с данными практически здоровой группы.

Анализ полученных результатов показал, что среднее содержание лейкоцитов в периферической крови всех пациентов НХЛ достоверно повышено в сравнении с данными контроля. Так, было выявлено, что наибольшее содержание лейкоцитов составило 14328,9±299,7 кл/мкл. Относительное содержание лимфоцитов у больных НХЛ также было повышено достоверно, что свидетельствует об активации адаптивного или приобретенного иммунитета. Причинами такой активации скорее всего может быть длительность заболевания, хронизция и вирусоносительство. По данным литертуры известно, что у 65% больных наблюдается вирусоносительство и их активность у больных НХЛ [10,14].

Известно из литературы, что к иммунофенотипическим маркерам Т-лимфоцитов относятся такие маркеры лимфоцитов, как CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ [3]. Показано, что запуск и регуляция эффективности, особенно клеточного иммунного ответа во многом зависит от специфических антигенов Т-лимфоцитов. Ответственными за эту такую функцию являются антигенраспознающие рецепторы Т-лимфоцитов. Степень экспрессии CD3+ рецепторов на мембране Т-лимфоцитов отражает его трансмиссивную функцию и позволяет верифицировать общее количество Т-лимфоцитов [3,12]. Анализ иммунофенотипа Т-лимфоцитов у больных НХЛ показал достоверное снижение экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,05$). Очевидно, снижение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) в 2,4 раза отмечалось в основном за счет подавления числа Т-лимфоцитов, которые экспрессируют CD4+.

Далее изучено содержание основной регуляторной клетки иммунитета – Т-хелперов/индукторов. Показано в литературе, что CD4+Т-клеточный ответ на вирусные белки является самым важным механизмом защиты, поскольку CD4+Т-хелперы/индукторы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и активируют CD8+Т-лимфоциты, специфичные для вирусинфицированных клеток [3,5,10,15]. Анализ показал снижение экспрессии CD4+ на Т-лимфоцитах у больных НХЛ, что и ожидалось и согласуется с данными мировой литературы ($p<0,05$) по сравнению со значениями контроля [7]. Показано, что относительное и абсолютное содержание CD4+ Т-хелперов/индукторов также было снижено. Так, в группе больных число Т-хелперов/индукторов составило 23,0±1,52%, тогда как в контроле - 32,9±1,2%. CD4+Т-хелперы в функциональном отношении делятся как известно, на два вида хелперных лимфоцитов: так называемые Т-хелперы 1 типа (ТХ1) и 2-го типа (ТХ2).

Так известно, что цитотоксические CD8+Т-лимфоциты одну из важных ролей в патогенезе вирусных и пролиферативных заболеваний [2,5]. Функцией этих клеток является распознавание антигенов на клеточной поверхности в комплексе с молекулами МНС 1 класса. Так как они присутствуют практически на всех ядерных клетках организма, любая клетка, несущая молекулы МНС 1 класса в комплексе с антигенным пептидом, может активировать клон цитотоксических Т-лимфоцитов. Биологической ролью данной активации является удаление мутантных или инфицированных вирусом клеток [5,8,18]. CD8+Т-лимфоциты играют главную роль в элиминации вируса и опухолевых клеток, они вызывают гибель инфицированных клеток, экспрессирующих соответствующие пептиды, презентированные молекулами МНС 1 класса и способность секретировать противовирусные факторы (провоспалительные цитокины) [1,2,5].

Анализ содержания CD8+Т-лимфоцитов выявил достоверное повышение практически у всех больных, числа Т-цитотоксических лимфоцитов почти в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Число Т-супрессоров составило 34,6±2,12% и было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой, где было уровень был 18,4±0,52%. При этом, абсолютные значения CD8+Т-лимфоцитов естественно достоверно различались от значений контрольной группы ($p<0,05$). Следует отметить, пролиферативный процесс может усугубляться даже при высоких значениях CD8+лимфоцитов, что становится основным механизмом прогрессирования заболевания [2,9].

Установлено, что важное значение при вторичных иммунодефицитных состояниях имеет иммунорегулятоорный индекс (ИРИ), который является соотношением количества CD4+Т-хелперов/индукторов к количеству CD8+Т-лимфоцитов. В норме ИРИ у здоровых составляет в среднем 1,49±0,02. Очевидно, что подавление CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения числа CD8+Т-лимфоцитов приводит к снижению ИРИ при различных патологических процессах. Так, достоверное снижение значения ИРИ отмечается в группе больных с НХЛ в сравнении с данными контроля, который составил 0,6±0,03 ($p<0,05$). Видно, что наблюдается в 2,3 раза снижение значения ИРИ. Отсюда следует, что выявлен Т-клеточный иммунодефицит, который обсулавливает развитие и прогрессирование забоелвания.

Натуральные киллеры являются третьей популяцией лимфоцитов, которые обеспечивают поддержание иммунного генетического гомеостаза и фенотипически существенно отличаются от Т- и В-лимфоцитов [3,4,8,14]. Вывлено достоверное повышение относительного числа CD16+ ЕКК у больных с НХЛ в 2,2 раза, что свидетельтвует об активации пролиферативного процсса ($p<0,05$). В группе больных с НХЛ относительное число CD16+ ЕКК составило 24,8±1,22%, тогда как в группе контроля 14,8±1,12%.

Наблюдается значительное повышение В-лимфоцитов. Выявлено достоверное повышение числа В-лимфоцитов в группе больных по сравнению с данными контроля. Так, в группе больных с НХЛ

содержание В-лимфоцитов составило 28,2±1,32%, а контрольной группе - 13,4±0,72%, что еще раз свидетельствует от прогрессировании пролиферативного патологического процесса. В-лимфоциты в пролиферативном процессе характеризуется выработкой общих иммуноглобулинов [11,14]. Известно, что иммуноглобулины играют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации антигенов [5,7,16,22].

Проанализированы сывороточные концентрации основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM у больных с НХЛ. Содержание основных иммуноглобулинов сыворотки крови варьировало в широких пределах. Выявлено значительное повышение IgG и IgA в сыворотке периферической крови по сравнению с данными контрольной группы. Следовательно, гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA у больных с НХЛ.

Из активационных маркерах лимфоцитов периферической крови, нами изучена экспрессия CD38+ и CD95+. Известно, что CD38+ - активационный маркер, представленный трансмембранным гликопротеином, который рассматривается как мультифункциональный белок [15,17,9].

CD38+ является предшественником плазматических клеток. Он экспрессирован на незрелых Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмоцитах [5,15]. Анализ по изучению экспрессии CD38+ на лимфоцитах позволил выявить достоверное повышение данного маркера в группе больных с НХЛ по сраеннию с данными контроля ($p<0,05$). Так, экспрессия CD38+ у больных состаивла 29,8±1,15%, а в контроле – 17,4±0,32%. Так, видно, что экспрессия CD38+ на лимфоцитах между исследуемыми группами отличалась достоврено ($p<0,05$). Следовательно, анализ показал, что рост экспрессии CD38+ маркеров активации при НХЛ свидетельствует о наличии активации как клеточных, так и гуморальных факторов пролиферации и воспаления.

Согласно литературным данным, существуют сведения о роли APO-1/Fas (CD95+) рецепторов в процессе апоптоза, а его степень является отражением уровня апоптоза лимфоцитов [7,17]. Мембранная молекула Fas (CD95+) является специализиваронным рецептором сигналов к индукции апоптоза и принадлежит к семейству рецепторов для TNF-α и фактора роста нервов [6,7,11,13]. Связывание CD95+ с Fas – лигандом индуцирует апоптоз клеток, экспрессирующих CD95. Так, нами была выявлена недостоверное незначительное повышение экспрессии CD95+ на лимфоцитах периферической крови в группе больных НХЛ, чо свидетельствует о незначительном апоптозе иммунных клеток, в основном Т-цитотоксических лимфоцитов, которые в сочетании с Т-клеточным иммунодефицитом за счет Т-хелперов/индукторов приводят к глубокому иммунодефициту.

Анализ полученных результатов у больных с НХЛ выявил выраженные изменения как в клеточном звене иммунитета, которые проявляются подавлением CD3+Т-лимфоцитов, CD4+Т-хелперов, ИРИ, повышением числа CD8+Т-лимфоцитов, CD16+клеток, так и в гуморальном звене иммунитета – повышением сывороточных концентраций IgG и IgA. Следует отметить, что наблюдается активация гуморального иммунитета наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета. Таким образом, исходя из полученных результатов видно, что при длительном хроническом течении наблюдается выраженный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Причем, дисбаланс в клеточном звене иммунитета выражался в подавлении ИРИ за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов. Таким образом, полученные нами данные подтверждают глубокий Т-клеточный иммунодефицит на фоне проактивации В-клеточного (гуморального) иммунного ответа, который характеризует пролиферативный процесс. Полученные нами данные могут служит основанием для детальной диагностики и лечения НХЛ, и самое главное будут способствовать прогонозированию заболевания. Известно, что центральный патогенетический механизм представляет иммуносупрессию, особенно в отношении функции Т-клеток и потерю контроля над иммунным ответом при пролиферативных заболеваниях. Скорее всего такая хроническая антигенная стимуляция увеличивает пролиферацию В-клеток, что, в свою очередь, увеличивает вероятность случайной генетической ошибки, особенно связанной с перестройками генов иммуноглобулинов. Факторы, которые вызывают распространение, потенциально могут привести к большему количеству ошибок.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВалиевТ.Т., ПопаА.В., ЛевашовА.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей:25 лет терапии. //Клиническая онкогематология. – 2016. - 9(4). - 420–437.
2. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниезова Ш.Х. Состояние иммунореактивности больных раком шейки матки на фоне экстракорпоральной иммунофармакотерапии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 1. С. 98-10.
3. Crombie J.L., LaCasce A.S. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. / Front Oncol. – 2019. – 9. - 109. Gasses A., Kirby M., Weitzman S. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma in a 10-year-old boy successfully treated with hematopoetic sterm cell transplantation // Am. J. Hematol. 2004. - Vol. 12, N 2. - P. 113-114.

4. Hutchison R., Berard C., Shuster J. et al. B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study // J. Clin. Oncol. 1995. - Vol. 13. - P. 2023-2032.
5. Kavan P., Kabickova E., Gajdos P. et al. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: results based on the NHL BFM 90 protocols // Pediatr. Hematol. Oncol. 1999. - Vol. 16, N 3. - P. 201-212.
6. Klein U., Klein G., Ehlin-Henriksson B. et al. Burkitt's lymphoma is a malignancy of mature B-cells expressing somatically mutated V region genes // Mol. Med. 1995. — N 1. — P. 495-506.
7. Kline J., Larson R. Nelarabine in the treatment of refractory T-cell malignant diseases // Expert. Opin. Pharmacother.-2006.-Vol. 7,N 13.-P. 1791-1799.
8. Lindeman N. et al. One patient, two lymphomas. Simultaneous primary gastric marginal zone lymphoma and primary duodenal follicular lymphoma // Arch. Pathol. Lab. Med. -2004. Vol. 128, N9.-P. 1035-1038.
9. Malani A.K., Gupta C., Weigand R.T. et al. Spinal Burkitt's lymphoma in adults // Clin. Lymphoma Myeloma. 2006. - Vol. 6, N 4. - P. 333-336.
10. Marte A., Sabatino M., Cautiero P. et al. Unexpected finding of laparoscopic appendectomy: appendix MALT lymphoma in children // Pediatr. Surg. Int. 2007. - Vol. 7. -P. 119-123.
11. Poggio T., Duyster J., Illert A.L. Current Immunotherapeutic Approaches in T Cell Non-Hodgkin Lymphomas. // Cancers (Basel). – 2018. - 10(9). - 118-121.
12. Szegedi I. Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature. // Magy Onkol. – 2018. - 62(4). - 204-213.
13. Wang G.X. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. // Radiographics. – 2017. - 37(7). - 2132-2144.
14. Gasses A., Kirby M., Weitzman S. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma in a 10-year-old boy successfully treated with hematopoetic sterm cell transplantation // Am. J. Hematol. 2004. - Vol. 12, N 2. - P. 113-114.
15. Hutchison R., Berard C., Shuster J. et al. B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study // J. Clin. Oncol. 1995. - Vol. 13. - P. 2023-2032.
16. Jakson R. et al. Extranodal follicular lymphoma: a clinicopathological and genetic analysis of 15 cases arising at non-cutaneous extranodal sites // Histopathology. 2004. — Vol. 44, N 3. - P. 268-276.
17. Kavan P., Kabickova E., Gajdos P. et al. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: results based on the NHL BFM 90 protocols // Pediatr. Hematol. Oncol. 1999. - Vol. 16, N 3. - P. 201-212.
18. Klein U., Klein G., Ehlin-Henriksson B. et al. Burkitt's lymphoma is a malignancy of mature B-cells expressing somatically mutated V region genes // Mol. Med. 1995. — N 1. — P. 495-506.
19. Kline J., Larson R. Nelarabine in the treatment of refractory T-cell malignant diseases // Expert. Opin. Pharmacother.-2006.-Vol. 7,N 13.-P. 1791-1799.
20. Lindeman N. et al. One patient, two lymphomas. Simultaneous primary gastric marginal zone lymphoma and primary duodenal follicular lymphoma // Arch. Pathol. Lab. Med. -2004. Vol. 128, N9.-P. 1035-1038.
21. Malani A.K., Gupta C., Weigand R.T. et al. Spinal Burkitt's lymphoma in adults // Clin. Lymphoma Myeloma. 2006. - Vol. 6, N 4. - P. 333-336.
22. Marte A., Sabatino M., Cautiero P. et al. Unexpected finding of laparoscopic appendectomy: appendix MALT lymphoma in children // Pediatr. Surg. Int. 2007. - Vol. 7. -P. 119-123.

УДК: 616-092/616.37-004

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОНУТРИЕНТОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ (обзор литературы)

Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А., Каюмов А.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Ushbu sharh maqolasida bolalarda mukavistsidoz bilan bog'liq muammolar ko'rib chiqiladi: tarqalishi, etiologiyasi, patogenezi. Mikroelementlarga alohida e'tibor qaratiladi, ularning yetishmasligi bolalarda mukovistsidozning klinik kechishini og'irlashtiradi.

Kalit so'zlar: *Mukovistsidoz, mikronutrientlar, etiologiyasi, patogenezi.*

SUMMARY

This review article discusses issues related to cystic fibrosis in children: prevalence, etiology, pathogenesis. Particular attention is paid to micronutrients, the lack of which aggravates the clinical course of cystic fibrosis in children.

Keywords: *cystic fibrosis, micronutrients, etiology, pathogenesis.*

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – это аутосомно–генетическое заболевание, поражающее более 70 тыс. человек во всем мире. Понимание, исследование и лечение муковисцидоза (МВ), одного из самых распространенных наследственных заболеваний в мире, претерпели значительные изменения за последние 40 лет. Не менее важным с клинической точки зрения является улучшение средней продолжительности жизни с менее чем 10 до 20 лет до 1980 г., приближающейся к 30 годам в 1980-х и старше 45 лет в последнее время. Усовершенствованные режимы антибиотикотерапии и очистительная терапия легких способствовали повышению выживаемости, но ключевым фактором, позволяющим продлить жизнь еще на 10 лет, было улучшение, а затем поддержание оптимального роста и питания пациентов. В основном, они были достигнуты за счет соблюдения диеты с высоким содержанием жиров и повышенной калорийности. Рацион с высоким содержанием жиров в сочетании с контролем мальабсорбции благодаря заместительной терапии панкреатическими ферментами, добавками жирорастворимых витаминов и скринингом новорожденных гарантируют, что по крайней мере 80–90% детей с МВ улучшат здоровье и выживут до взрослых лет. [3, 9, 15, 18]

Ранее подчеркивался тот факт, что МВ типичен для европеоидной популяции. Но все больше случаев из Южной Америки, Африки, Турции, Ближнего Востока и Азии доказывают, что муковисцидоз не так уж редко встречается в этих регионах. Узбекистан разработал Национальный клинический протокол (НКП) по этому заболеванию для точной постановки диагноза и лечения детей с использованием самых современных методик и препаратов. НКП по ведению детей с муковисцидозом разработан Национальной палатой инновационного здравоохранения Республики Узбекистан совместно со специалистами РСНПМЦ Педиатрии. В связи с этим 7 сентября 2019 года принято постановление Президента Республики Узбекистан № ПП–4440, которым утверждена Программа мер по организации оказания медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно–генетическими заболеваниями на 2019–2024 годы. Кропотливая работа по разработке клинических протоколов особо важна в связи с тем, что рекомендуемые диагностика, лечение и ведение больных с данной патологией основаны на доказательной базе, самых современных мировых научных данных. [15,18, 26, 31]

Как правило, МВ в основном возникает у младенцев и детей раннего возраста. В основе МВ лежит мутация, которая возникает в гене CF трансмембранного регулятора проводимости (CFTR). Этот ген продуцирует белок CFTR член семейства АТФ – связывающего кассетного транспортера. Ионы свободно входят в клетки и выходят из них, пока CFTR работает должным образом. Анионный канал, проводит хлорид и бикарбонат на апикальной мембране различных эпителиев, транспорт ионов и поддерживает гидратацию эпителиальной поверхности. Высвобождение бикарбоната в дыхательных путях важно для правильного развертывания муцинов и защиты от бактерий. В кишечнике высвобождение бикарбоната необходимо для подавления кислотности желудка и активации ферментов поджелудочной железы. Однако, если нарушается работа CFTR, ионы не могут пересечь мембрану. В результате в легких, поджелудочной железе и других органах образуется густая слизь. Эта липкая слизь закупоривает дыхательные пути и железы. [14, 19, 24]

Распространенность и осложнения МВ обусловлены полиморфизмом гена CFTR. К настоящему времени зарегистрировано более 2000 различных мутаций CFTR, и F508del является наиболее распространенной. На самом деле, он сильно варьируется в разных популяциях. [2, 24]

К распространенным бактериям, сопровождающим МВ относятся Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa; на более поздних стадиях заболевания некоторые пациенты заражаются бо-

лее трудноизлечимыми возбудителями, такими как Burkholderia cepacia, Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophilia и микобактерии. Основные симптомы этого недуга включают в себя постоянный кашель, рецидивирующую легочную инфекцию, кишечную непроходимость, мальабсорбцию, образование полипов в носу, выпадение прямой кишки, панкреатит, повышение уровня сахара в крови и нарушение гормонов роста. Больше всех при МВ страдают органы респираторной, пищеварительной и репродуктивной системы. Все эти органы постепенно повреждаются бактериальными инфекциями. Респираторные нарушения характеризуются тяжелыми проявлениями и частыми причинами смерти или трансплантации легких в раннем возрасте. [12, 16, 23]

От 80% до 90% людей с МВ страдают экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ), что приводит к нарушению пищеварения и, как следствие, к неправильному усвоению жиров и белков. Это может привести к стеаторее и потере массы тела. Считается, что повреждение поджелудочной железы является следствием накопления секрета в протоке поджелудочной железы, и поэтому нарушение функций поджелудочной железы прогрессирует. ЭНПЖ вызывает нарушение пищеварения и, следовательно, неправильное всасывание жиров, белков и жирорастворимых витаминов. Сообщается, что мальабсорбция жиров способствует более высокому риску развития запоров и серьезных желудочно-кишечных осложнений, синдрома дистальной кишечной непроходимости. ЭНПЖ также может быть предиктором диабета, связанного с МВ, еще одного последствия повреждения поджелудочной железы. [4, 7, 27]

Несмотря на то, что существуют классические признаки ЭНПЖ, клиническая картина может быть неспецифической, и единственным признаком может быть плохая прибавка в весе в детстве или беспричинная потеря веса у взрослых. Низкий уровень фекальной эластазы–1 в стуле был подтвержден как специфический показатель ЭНПЖ. Уровень фекальной эластазы –1 менее 100 мкг/г стула считается результатом ЭНПЖ; фекальный уровень эластазы – 1 выше 200 мкг/г стула считается оптимальным при нормальной работе поджелудочной железы. Было доказано, что заместительная терапия ферментами поджелудочной железы безопасна и эффективна для улучшения состояния у людей с муковисцидозом. [12, 15, 22, 26]

Сбалансированное питание, богатое белком, жиром и микро— и макроэлементами является важным компонентом нутритивной помощи больным МВ, особенно при наличии недостаточности поджелудочной железы. Пациентам с МВ часто требуется большее потребление жиров (от 35 до 40% калорий), чем рекомендуется для здоровых людей (≤30%). Потребление пищи следует оценивать на основе характера увеличения веса и запасов жировой ткани. Не существует единого метода оценки потребности в калориях у человека с МВ. Желаемым клиническим результатом является устойчивая скорость увеличения массы тела у растущих детей. Как правило, пищевые вмешательства начинаются с добавления высококалорийных продуктов к обычному рациону пациента и использования пищевых энергетических добавок. Положительная прибавка в весе была продемонстрирована в исследовании, посвященном консультированию по вопросам питания и высококалорийным продуктам домашнего приготовления. [1, 10, 13, 30]

Нарушение всасывания жиров приводит к потере витаминов, которые агрегируются с жиром. Пациенты с МВ, получающие адекватную терапию ферментами поджелудочной железы, продолжают мальабсорбировать жирорастворимые витамины. Была описана функциональная роль практически каждого нутриента при МВ, также исследованы результаты их дефицита. Для восполнения витаминов и минералов, пациентам назначаются применение витаминно–минеральных комплексов, в составе которых имеются:

Бета–каротин

Бета–каротин является предшественником витамина А и может действовать как антиоксидант. В ряде исследований задокументированы низкие уровни бета – каротина в сыворотке крови у пациентов с МВ, которые можно скорректировать с помощью пероральных добавок. Недавнее исследование показало уменьшение количества дней приема антибиотиков у пациентов, принимающих бета – каротин, что позволяет предположить, что он может играть физиологическую роль. В перекрестных исследованиях было обнаружено, что от 15 до 40% пациентов с МВ испытывают дефицит витамина А. Витамин А важен для зрения, целостности эпителиальных клеток, эпителиальной пролиферации и иммунитета. В недавнем исследовании у 18% взрослых пациентов с муковисцидозом была обнаружена куриная слепота. Вывод позволяет предположить, что дефицит витамина А при МВ является распространенным явлением. Витамин А является отрицательным реагентом острой фазы, поэтому его уровень не должен определяться во время госпитализации из-за болезни.

Витамин Д

От 10 до 40% пациентов с МВ испытывают дефицит витамина D. Функция витамина D заключается в увеличении усвоения кальция. Прием витамина D приобретает особое значение из-за распространенности остеопороза и переломов костей у пациентов с МВ. У детей старшего возраста и взрослых, а также у лиц, проживающих в северных широтах, вероятно недостаточное содержание витамина D из-за ограниченного воздействия солнечного света.

Витамин Е

От 5 до 10 % пациентов с МВ по–прежнему име-

ют низкий уровень витамина Е в сыворотке, несмотря на употребляемые добавки. Витамин Е (альфа–токоферол) является антиоксидантом. Дефицитные состояния приводят к гемолитической анемии, нервно-мышечной дегенерации, а также нарушениям сетчатки и когнитивных функций. Сообщалось о низком уровне витамина Е у пациентов с МВ, даже у тех, кто принимал ферменты поджелудочной железы и поливитамины.

Витамин К (филлохинон, менахинон)

Витамин К участвует в биосинтезе факторов свертывания крови вместе с остеокальцином, а также в гидроксилировании белка ГЛК. Поскольку измерение уровня витамина К в сыворотке нецелесообразно, в качестве показателя использовали концентрацию протромбина в плазме. Наиболее частыми осложнениями нарушений в синтезе витамин К–зависимых факторов являются геморрагические синдромы. В последнее время отмечен рост случаев геморрагических состояний не только у новорожденных, но и у детей раннего возраста из-за отсутствия профилактики дефицита витамина К в роддоме. PIVKA—II (белки, индуцированные отсутствием или антагонизмом витамина К) является более чувствительным, но не широко используемым анализом содержания витамина К. PIVKA–II выявляет изменения в несколько нг/мл, в то время как определение протромбина в плазме выявляет изменения в 100 мкг/мл. Некоторые авторы предположили, что дефицит витамина К встречается редко, в то время как другие, используя PIVKA–II, обнаружили, что он встречается довольно часто, даже если назначаются ферменты и поливитамины. Бактерии толстой кишки являются источником витамина К. Нарушение кишечной флоры применением антибиотиков может снизить уровень витамина К. В исследовании взрослых с МВ, которые принимали пероральные антибиотики, витамина К в дозах 5 мг четыре раза в неделю было недостаточно для коррекции уровней PIVKA–II. Это исследование предполагает, что предыдущие рекомендации по заместительной терапии витамином К во время антибиотикотерапии могут быть неадекватными. [5, 6, 11, 15, 17, 21, 25]

Незаменимые жирные кислоты и ДГК

Дефицит незаменимых жирных кислот (ЭЖК) часто встречается у пациентов с МВ. Тем не менее, клинические признаки и симптомы встречаются редко, хотя ЭЖК следует рассматривать у детей раннего возраста с задержкой развития. Соотношение триен: тетраен падает у пациентов с ЭЖК. Незаменимые жирные кислоты представляют собой полиненасыщенные жиры, которые могут метаболизироваться в линолевую и альфа-линоленовую кислоту. Линолевая кислота далее метаболизируется в арахидоновую кислоту (АК), а альфа–линоленовая кислота метаболизируется в докозогексаеновую кислоту (ДГК). ДГК подавляет включение АК в фосфолипидные мембраны. Неспособность ДГК ограничить включение АК может быть фактором повышения уровня АК, наблюдаемого в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с МВ. Было предположение, что аномальный метаболизм жирных кислот является основной проблемой при МВ (т.е. не является вторичной по отношению к мальабсорбции жира). Вопрос о том, оправдан ли прием ДГК у пациентов с МВ, является предметом тщательного исследования; в настоящее время нет никаких заключений по этому поводу. Растительные масла, такие как льняное, рапсовое и соевое, а также холодноводная морская рыба богаты линоленовой кислотой, являются хорошим источником энергии и могут также быть рекомендованы. Грудное молоко содержит ДГК, и рекомендуется для младенцев.

Минералы и электролиты

Кальций

Недавние рекомендации по содержанию кальция в рационе для населения в целом были пересмотрены в сторону его повышения. Также возросло понимание высокой распространенности остеопении, остеопороза и повышенного риска переломов у детей и взрослых с МВ. Несколько исследований показали, что недостаточность кальция и низкая костная масса являются серьезной проблемой у детей с МВ. Чтобы максимизировать накопление кальция в скелете у детей и подростков, потребление должно, как минимум, достигать уровней, указанных в рекомендациях.

Железо

Дефицит железа вызывает беспокойство у детей с МВ. Ферритин часто используется в качестве показателя железа. Однако ферритин является реагентом острой фазы и может быть искусственно повышен у пациентов с МВ из-за сопутствующего воспаления. Рекомендуется ежегодно контролировать уровень железа у детей и подростков с МВ путем проверки гемоглобина и гематокрита.

Цинк

Недавние исследования стабильных изотопов показали повышенные эндогенные потери цинка с фекалиями и снижение абсорбции цинка у детей и младенцев с МВ. Дефицит цинка при МВ трудно охарактеризовать, поскольку он может иметь место, когда содержание цинка в плазме находится в пределах нормы. Эмпирическое добавление цинка в качестве пробного лечения в течение шести месяцев может быть рассмотрено для пациентов с МВ, которые плохо развиваются или имеют низкий рост. Известно, что дефицит цинка влияет на статус витамина А, поэтому добавки цинка также целесообразны у пациентов с МВ с субоптимальным статусом витамина А или у тех, кто сообщает о куриной слепоте, которая не отвечает на терапию только витамином А.

Натрий

Младенцы и дети с МВ подвержены риску гипонатриемии из—за потери солей через кожу. Доказательства у младенцев ограничены описаниями случаев, в то время как потеря натрия у пожилых па-

циентов с МВ изучалась более подробно. Пациентам с МВ рекомендуется соблюдать диету с высоким содержанием соли. На эту рекомендацию следует обратить особое внимание в летние месяцы и для тех, кто живет в жарком климате. Младенцам без МВ требуется 2–4 мл/кг в сутки натрия; дети с МВ, находятся на верхней границе этого диапазона, когда не подвергаются тепловому стрессу. Перед введением прикорма или при воздействии теплового стресса дети с МВ должны дополнительно получать натрий. Растворы хлорида натрия доступны в аптеках и могут дозироваться точно. [6, 11, 15, 17, 21, 25]

Также известно, что от 33 до 66% пациентов с МВ использовали нетрадиционную медицину. Интересно, что от 33 до 100% этих пациентов сообщают о достижении пользы от этих методов лечения. Использование травяной или диетической терапии ниже, в диапазоне от 11 до 28%. Отслеживание продуктов нетрадиционной медицины проблематичны по двум причинам. Во-первых, законодательством не требуется никаких доказательств безопасности или их эффективности, а во-вторых, нет гарантии качества и стандарта. [8, 10]

При выявлении слабого роста пациентов следует осматривать чаще, чем каждые три месяца, как это предусмотрено в Практических рекомендациях по плановому наблюдению. Младенцев следует осматривать каждые две-четыре недели, а детей старше двух лет следует осматривать каждые четыре-шесть недель. Эти визиты должны включать медицинскую, поведенческую, нутритивную оценку и их обучение. Вмешательство в области питания должно быть направлено на достижение целевого показателя пациента как в соотношения массы тела к росту, так и в отношении генетического потенциала роста. [20, 28, 29]

Наша цель состоит в том, чтобы каждый больной с МВ достиг нормального роста и развития. Это требует регулярного и точного наблюдения, подсчета достаточного количества калорий и питательных веществ. Тем не менее, необходимы исследования в области МВ и питания во многих областях, прежде чем можно будет разработать рекомендации, основанные на фактических данных, а не на единодушном мнении. Поскольку продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается, важно сосредоточиться на потреблении микронутриентов и макронутриентов пациентами с МВ в разном возрасте и на разных стадиях заболевания. Нутритивная помощь должна быть персонализирована и предоставляться диетологом, специализирующимся на МВ, поскольку потребности пациентов в уходе могут резко меняться по мере прогрессирования заболевания. Необходима дальнейшая работа, чтобы определить взаимосвязь между питанием и заболеванием легких, а также определить соответствующие потребности в питательных веществах, вызванные заболеванием легких как таковым, рецидивирующими инфекциями и лежащим в основе болезненным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абольян Л.В., Новикова С.В., Флоренс М.А. Почему важно инвестировать в грудное вскармливание и как улучшить его практику? // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 119—123.
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. // Пульмонология. – 2019. – №29. – С. 235—38.
3. Бушуева Т.В, Боровик Т.Э., Рославцева Е.А, Симонова О.И., Буркина Н.И, Лябина Н.В, Ульянова Л.В., Ивлева В.Н, Шень Н.П., Харькин А.В. Нутритивная поддержка при муковисцидозе: опыт применения отечественных специализированных смесей энтерального питания. // Российский педиатрический журнал. – 2020. – №23. – С.69-73.
4. Евсеева Г. П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 61. – С.31-35.
5. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Курьянинова В.А., Громова О. А., Долбня С.В, Касьянова А. Н., Стоян М.В, Анисимов Г.С, Авсеева Е.А, Майкова И.Д., Королева Е.Ю, Володин Н.Н, Зелинская Д.И, Чебуркин А.А, Холодова И.Н. Эффективность профилактики гиповитаминоза D у детей первого года жизни: роль вскармливания, влияние дозы и длительности применения препаратов холекальциферола. // Педиатрия. – 2016. – Т. 95. – № 6. – С. 62-69.
6. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мачнева Е.Б., Кучина А.Е., Облогина И.С. Грудное молоко – первый шаг к программированию здоровья в течение последующей жизни. //Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 1. – С. 28-33.
7. Козлов В.К, Лебедько О. А., Пичугина С. В., Сиротина—Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С. Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюлетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №70.
8. Красовский С.А. Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального регистра // Пульмонология. –2016. – Том 26. – № 5. – С.153-171.
9. Крылова Н.А., Амелина Е.Л., Красовский С.А., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Гасанов А.М., Ибрагимова Д.Ф., Головинский С.В. Энтеральное зондовое питание у взрослых больных муковисцидозом с дыхательной недостаточностью. // Терапевтический архив. – 2017. – №12.
10. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И.

Таргетная терапия при муковисцидозе. // Пульмонология. –2021. – №31. – С.226-236.
11. Лукоянова О.О., Боровик Т.Э, Скворцова В.А, Беляева И.А, Бушуева Т.В, Звонкова Н.Г, Яцык Г.В. Состав грудного молока и питание матери:есть связь?// Педиатрия. – 2018. –Т.97. – №4. – 160—167.
12. Павлинова Е.Б., Геппе Н.А., Малышев В.С., Киршина И.А., Сафонова Т.И., Мингаирова А.Г. Инновационный подход к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом // Доктор.Ру. – 2019. –№ 5. – С. 6–10.
13. Пак Л.А., Фисенко А.П., Кузенкова Л.М., Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р. Нутритивный статус пациентов с ДЦП и сопутствующей белково-гоэнергетической недостаточностью. // Детская Реабилитация –2020. – №1 – С. 13-29.
14. Симонова О.И., Горинова Ю.В. Сравнительные характеристики известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей. // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11. – №6. – С.96-103.
15. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Черневич В.П. Муковисцидоз: прорыв в терапии XXI века. // Russian pediatric journal. – 2020. – № 23. – С.256-260.
16. Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, Colombo C.J Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. // Cyst Fibros. –2015. – №14. – С.784-791.
17. Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal weight obesity. // Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). –2016; – №32.– P. 447-452.
18. Balfour—Lynn I.M., King J.A. CFTR modulator therapies – Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis // Pediatr Respir Rev. – 2020.
19. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. // Semin Respir Crit Care Med. – 2019. –№;40. – P.715-726.
20. Bitonti M., Fritts L., So Tsz—Yin. A review on the use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene modulators in pediatric patient. // J of pediatr. Health care. – 2019. – Vol 33. –№ 3. – P 356-364.
21. Borchuk A, S Filigno, L Opipari—Arrigan, J Peugh, L Stark. Psychological predictors of nutritional adherence in adolescents with cystic fibrosis. // Clin Nutr ESPEN. – 2019. – №19. – P. 143-147.
22. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M . Cystic fibrosis, body composition and health outcomes: a systematic review. // Nutrition. –2018. – №55. – P.131-139.
23. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. // Nutr Clin Pract. – 2019. – №34. – P.701- 714.
24. Elborn J.S., Ramsey B.W., Boyle M.P., Konstan M.W., Huang X., Marigowda G., et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. // Lancet Respir. Med. – 2016; – №4. – P.617- 626.
25. Faro A, Elbert A, Fink A., Wu R, Marshall B. Breastfeeding and higher SES lead to better outcomes in children with CF. // J.of Cystic Fibrosis . –2018. –P. 59-138.
26. Farrell P.M., White T.B. Introduction to "Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis". // The Journal of Pediatrics. –2017. – Vol 181. – P. 81-83.
27. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler Mis N, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. // JPGN. – 2017; – №64: – P. 119-132
28. Havermans T., Mayer—Hamblett N., Kashirskaya N., Kerem E., Mathew J.L., McKone E.F., Naehrlich L., Nasr S.Z., Oates G.R., O'Neill C., Pypops U., Raraigh K.S., Rowe S.M., Southern K.W., Sivam S., Stephenson A.L., Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective // Lancet Respir Med. – 2020. – №8. – P.65-124
29. Hollander—Kraaijeveld F.M., Lindeman Y., de Roos N.M., Burghard M., van de Graaf E.A., Heijerman H.G.M. Non—fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: Implications for clinical practice and research. // J Cyst Fibros. – 2020. – № 1. – P.153-158.
30. Olędzka G, SzostakWęgierek D, Weker H, Wesołowska A. Maternal Nutrition and Body Composition During Breastfeeding: Association with Human Milk Composition. // Nutrients. – 2018. –№10. – P.1379-1384.
31. https://www.uzdaily.uz/ru/post/52834

УДК: 616-092/616.37-004

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНА CFTR

Файзуллаева Н.Я., Рауфов А.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются серьезной проблемой общественного здравоохранения и представляют собой ведущую причину заболеваемости и смертности во всем мире [1,2,5,7]. Пациенты иногда могут иметь клинические признаки обоих заболеваний, и это состояние называется перекрестом астмы и ХОБЛ (ПБАХ), рекомендованным совместным руководством GINA (Глобальная стратегия по управлению и профилактике астмы) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) [13,14,15,16]. Одним из этиологических факторов приводящих к развитию изучаемой патологии является – генетическая предрасположенность, в частности муковисцидоз, характеризующийся аутосомно-рецессивным типом наследования.[18,19,20] Муковисцидоз – самое частое наследственное заболевание, обусловлено мутациями в гене CFTR – муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости. Белок CFTR, функционируя как цАМФ-зависимый канал, регулирует работу других хлорных и натриевых каналов, участвует в проведении воды и АТФ и выполняет ряд других важных функций [3,4,6]. Клинические признаки патологии проявляются уже с первых недель жизни, что позволяет специалистам установить новорожденному точный диагноз, однако муковисцидоз у взрослых также является весьма распространенным явлением. Некоторые пациенты узнают о своем заболевании в подростковом возрасте, а иногда болезнь впервые проявляет себя только к 20-30 годам. Известно, что в редких случаях диагноз муковисцидоз устанавливается в поздние сроки, что может быть связано с «мягкими мутациями» и относительной сохранностью поджелудочной железы [4,6,12,17]. При этом заболевании в патологический процесс вовлекается в той или иной степени весь организм, но в большей степени – органы дыхания. Большинство больных умирают от дыхательной недостаточности. Однако, описываются случаи продолжительности жизни 50-60 лет и более.[8,9,10,11] Проведение молекулярно-генетических тестов в группе риска больных для ранней диагностики муковисцидоза является перспективным и актуальным.

Предлагаем клинический случай выявления гетерозиготного носительства «тяжёлой» мутации гена CFTR у пациента с БА.

История болезни

В частную клинику «Пойтахт мед диагностика» поступила пациентка Ш: 1984 года рождения с жалобами на приступообразный кашель с вязкой мокротой, приступы удушья 4-5 раз в день, возникающие при вдыхании резких запахов и при нервном стрессе, при незначительной физической нагрузке, сердцебиение, тяжесть в области сердца, слабость, утомляемость. Был поставлен диагноз: Бронхиальная астма IV ступень тяжёлое персистирующее течение (неконтролируемая) в фазе средне-тяжелого обострения. Сопутствующее: ХОБЛ средней степени тяжести. Осложнение: ДН 2 степени.

Анамнез заболевания

В 2008 г. перенесла очаговый туберкулез левого легкого, лечилась в амбулаторных условиях в ПТД по месту жительства. В 2011 году снята с диспансерного учета. Ухудшение состояния отмечается с середины декабря 2016г., когда больную стало беспокоить периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, усилился кашель, одышка после незначительной физической нагрузки. В 2016 г. диагностирована бронхиальная астма, по поводу которой больная получает Серетид – дискус и Беридуал при необходимости. В октябре 2016 г. рецидив заболевания, с 17.10.16 г. по 19.11.16 г. находилась на стационарном лечении в отделении легочного туберкулеза №1 РСНПМЦФиП, выписалась досрочно по заявлению.(В анализе мокроты от 18.10.16г. БК 3+, от 21.10.16г. БК-.В анализе мокроты от 15.11.16г. БК-). После ухудшения состояния самочувствия обратилась к пульмонологу, была назначена противогрибковая терапия. (а ТЛЧ на MGIT от 02.12.16 г.: положительный (Cord); идентификация – m. Tuberculosis complex 18.01.16 г. больная самотёком обратилась в консультативно-поликлиническое отделение РСНПМЦФиП, и после выявления обострения заболевания госпитализирована в отделение легочного туберкулеза №1. 19.12.2016 у больной был выявлен аспергилез при сдаче анализа ИФА и назначено соответствующее лечение в амбулаторно поликлинических условиях по месту жительства. В январе 2017 г. очередной рецидив заболевания, с 18.01.17 г. по 21.02.17 г.(В анализе мокроты от 21.01.17г. 30-31.01 и 01.02.17г. БК-)находилась на стационарном лечении в отделении легочного туберкулеза №1 РСНПМЦФиП, выписана после улучшения состояния. В 14.05.2020 больная находилась на стационарном лечение в отделении пульмонологии 2 городской инфекционной больницы, с диагнозом острая респираторная инфекция. Было назначено антибактериальное, противовирусное и симптоматическое лечение. 16.05.2020 г.

была выписана после улучшения состояния.

Анамнез жизни

Образование средне-специальное, окончила медицинский колледж. Работала медицинской сестрой в поликлинике. Замужем, имеет 2 детей (9 и 4-х лет). Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Аллергию к лекарственным препаратам отрицает. Вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. Контакт с больными отрицает.

Объективные данные при поступлении

Общее состояние больной средней степени тяжести, нормостенического телосложения, умеренного питания. В сознании, адекватно отвечает на вопросы по существу. Кожные покровы и видимые слизистые бледной окраски, чистые. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система без видимой деформации. Вес 62 кг. Дыхание через нос, свободное. ЧД 28в минуту. Грудная клетка симметричная, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. Над легкими перкуторно легочной звук, аускультативно с обеих сторон выслушивается масса сухих свистящих хрипов, слева в межлопаточной области на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивается единичные средне пузырчатые влажные и сухие хрипы. Границы относительной тупости в норме. Тоны сердца приглушены, ритмичные АД 110/70 мм.рт.ст., пульс 96 ударов в минуту, умеренного наполнения и напряжения. Язык обложен у корня белым налетом, влажный. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный. Диурез без особенностей, дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Лабораторно-диагностические исследования

Общий анализ крови от 15.05.20г. Цвет – 0,9; СОЭ – 18 мм/ч; Сегментоядерные нейтрофилы – 42 %; Лимфоциты – 55 %; Моноциты – 3 %; Эозинофилы – 2 %; Базофилы – 0 %; Лейкоциты (WBC) – 6,9 х109/л; Эритроциты (RBC) – 4,5 х1012/л; Гемоглобин (HGB) – 146 г/л; Тромбоциты (PLT) – 239 х109/л.

Общий анализ мочи от 15.05.20г. Кол- во – 8,0 г; Цвет – с/ж ; Прозрачность – пр ; Относительная плотность – 1015 ; Белок – нет г/л; Соли и другие элементы (какие, количество) – окс+ ; Лейкоциты – 4-5 ед/пз

Биохимические показатели крови 15.05.20г. АЛТ – 0,64 ммоль/л, АСТ – 0,43 ммоль/л, общий билирубин 9,5 мкмоль/л, сахар 3,9 ммоль/л, мочевина – 2,6 ммоль/л.

От 15.05.2020 года № 32337. n Covid-19 – отрицательная.

ЭКГ от 16.05.2020г. Синусовая тахикардия ЧСС 100 в 1 мин., дистрофические изменение миокарда желудочков.

На МСКТ органов грудной клетки от 14.10.16 г., 17.01.17 г.с обоих сторон по всем легочных полях определяются полиморфные очаговые тени, негомогенной структуры, с нечеткими контурами, некоторые с участками просветлений связанные с корнями легких. Корни легких инфильтрированы расширены. Плевральные синусы свободны. Тень средостения не смешена.

На КТ органов грудной клетки от 30.04.21 г. признаки хронического бронхита, обострение с обструкцией, пневмосклероз, эмфизема. Туб. Архив.

Общая характеристика встречаемости 8 наиболее частых мутаций гена CFTR ассоциированных с муковисцидозом

Диагностируемые мутации в гене CFTR	Пояснения мутаций в гене и белке CFTR	Экзон/интрон (E/I) гена CFTR
CFTR_F508del	Делеция трех нуклеотидов в 10 экзоне, приводящая к выпадению фенилаланина	E10
CFTR_G542X	Замена нуклеотида в 11 экзоне, приводящая к образованию стоп-кодона	E11
CFTR_W1282X	Замена нуклеотида в 20 экзоне, приводящая к образованию стоп-кодона	E20
CFTR_N1303K	Замена нуклеотида в 21 экзоне, приводящая к замене аспарагина на лизин	E21
CFTR_2143delT	Делеция нуклеотида в 13 экзоне, приводящая к образованию стоп-кодона	E13
CFTR_2184insA	Инсерция нуклеотида в 13 экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания	E13
CFTR_3849+10kbC>T	Замена нуклеотида в 19 интроне, приводящая к нарушению сплайсинга	I19
CFTR_dele 2,3 (21kb)	Обширная делеция (21 килобаза), захватывающая 2, 3 экзоны	I2-3

Назначенное лечение:

Диета Стол № 15, Таб. Никсар (1 таб х 1 раз утром до еды 10 дней), Таб. Синглон 10 мг (1 таб 1 раз вечером после еды 10 дней), Таб. Метилпреднизалон № 10 (по 1 таб в 10:00), Флютинекс – С 500 (по 1 дозе х 2 раза), Sol. Нош-па 2,0 + Sol. Супрастин – 1,0 (в/м 20:30). Череда чай (пить 10 дней по 1 л). Далее были назначены гистоглубилины 2,0 п/к.

В динамике состояние больной после проведенной терапии удовлетворительное отмечается положи-

тельная клинико-рентгенологическая динамика.

В процессе сбора клинического материала для написания собственной диссертационной работы было обследовано 159 больных с диагнозом БА, ХОБЛ и ПБАХ. В данную выборку вошла пациентка Ш.. С целью изучения генетического вклада гена CFTR в развитии ПБАХ нами было проанализировано 8 наиболее частых мутаций гена CFTR ассоциированных с МВ. (табл.)

При проведении генетических исследований по определению мутации полиморфизма гена CFTR у больной Ш: выявлено гетерозиготное носительство мутации F508 del. (рис. 1)

Далее взят анализ крови у родственников (отец, брат, сестра, дети, муж). У отца больной было выявлено гетерозиготное носительство 2х мутаций F508 del и W1282X гена CFTR.

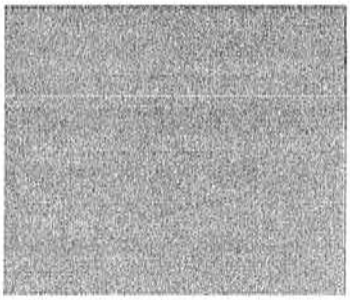


Рис 1. Мутации F508 del гена CFTR в 8 образце – пациентка Ш.

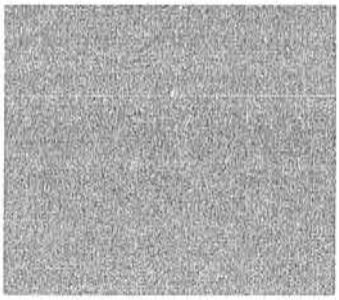


Рис 2. Подтверждение мутации F508 del гена CFTR у пациентки Ш. и у ее отца.

ВЫВОДЫ

Таким образом, установленая в наших исследованиях ассоциация маркера F508del гена CFTR подтверждает данные различных авторов, что у больных тяжелыми хроническими заболеваниями дыхательных путей и легких в последнее время все чаще находят мутации гена CFTR, особенно делеция F508del в гетерозиготном состоянии (Т.Э.Иващенко, В.С.Баранов, 2002). Здоровые гетерозиготы, несущие мутацию F508del имеют риск поражения ВДП в три раза выше, чем доминантные гомозиготы. В связи с большим числом вариантов мутаций в гене CFTR нельзя исключить возможность наличия неустановленных мутаций у больных.

Для того чтобы окончательно оценить значение генетического фактора в развитии ПБАХ, в дальнейшем необходимо расширить перечень генов-кандидатов, для развития предиктивной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). Практическая пульмонология. 2014;2:12-19.
2. Г.Б.Федосеева, В.И.Трофимова, М.А.Петровой/ Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Под ред.. – СПб.:Нордмедиздат, 2011. – 344 с.
3. Иващенко Т.Э., Баранов В.С./Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014)/ Пульмонология. 2016; 26 (2): 133–151
4. Кронина Л.А. /Муковисцидоз взрослых: клинико-лабораторная характеристика патологии легких и программа лечения/2017/ 102 стр.
5. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2012;2:108-117. [Leshchenko I, Baranova I. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya. 2012;2:108-117. (In Russ.)].
6. Н.Ю.Каширская и соавторы/ Сборник по муковисцедоз в Росии/ 2012, 64 стр.
7. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследования ECLIPS: первые результаты. Пульмонология. 2011;3:113-117. [Ovcharenko S. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results. Pul'monologiya. 2011;3:113-117. (In Russ.)]
8. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016; 60:117-124. [Savushkina O, Chernyak A. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications. Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ. 2016;60:117-124. (In Russ.)]. https://doi.org/10.12737/20131
9. Тетенев К.Ф., Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Карзилов А.И., Месько П.Е. Механизмы противодействия клапанной обструкции бронхов при обструктивной эмфиземе легких. Бюллетень сибирской медицины. 2015.4(14):75-81. [Tetenev K, Tetenev F, Ageyeva T, Bodrova T, Karzilov A, Mesko P. Mechanisms of counteracting flap-valve bronchial obstruction in case of obstructive pulmonary emphysema. Byulleten' sibirskoi

meditsiny. 2015;4(14):75-81. (In Russ.)].
10. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. Clin Respir J. 2013;7(4):342–346. doi: 10.1111/crj.12013.
11. DeMarco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG, Pirina P, Zanolin ME, Cerveri I, Verlato G. The coexistence of asthma and chronic obstructivepulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PLoS One. 2013;8(5): e62985. https://doi.org/10.1371 /journal.pone.0062985
12. Demoly P., Gueron B., Annunziata K. et al. Update on asthma control in five European countries results of a 2008 survey // Europ. Resp. Rev. – 2010. – Vol.116. – P.150-157.
13. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma—COPD overlap syndrome (ACOS). Accessed November 5, 2015. http://www.goldcopd.org/asthma—COPDoverlap.html
14. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald J, Doyle-Waters M, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(1):11–23. doi: 10.5588/ijtld.15.0472.
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2017. In: www ginasthma org. 2017.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2014. Accessed October 20, 2014. http://www.goldcopd.org/
17. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
18. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyratos D, Kioumis I, Pitsiou G, Pataka A, Tsakiridis K, Arikas S, Mpakas A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Siminelakis S, Kolettas A, Kessis G, Beleveslis T, Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. J Thorac Dis. 2014;6:146-151. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014. 03.04
19. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2017 Report. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557–582.
20. Zeki A, Schivo M, Chan A, Albertson T, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. Journal of Allergy. 2011;2011:861926. https://doi.org/10.1155/2011/861926

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

УДК 616:612.017.1(053.2)

РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРАЛЬЕ

Арипова Т.У., Жиемуратова Г.К., Ахмеджанова З.И., Исмаилова А.А, Каландарова А.Н.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Витаминлар болаларнинг ўсиши, ривожланиши ва умумий саломатлигига, шунингдек, уларнинг иммунитетига таъсир қилувчи микроэлементлардир. Сўнгги пайтларда минерал метаболизмнинг гормон-регулятори ролини ўйнайдиган Д3 витамини ҳақида янги маълумотлар пайдо бўлди, бу унинг физиологик аҳамиятини сезиларли даражада қайта кўриб чиқиш имконини берди.

Тадқиқот мақсади. *Орол бўйида яшовчи болаларда иммунитет танқислиги ривожланиш хавфини аниқлаш.*

Тадқиқот натижалари. *D витамини танқислигининг Орол бўйида яшовчи болаларнинг иммунитети ва касалланиш кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди. Ушбу муносабатлар муҳим прогностик ва профилактик аҳамиятга эга бўлиши мумкин ва қўшимча ўрганишни талаб қилади.*

Калит сўзлар: *болалар, касалланиш, Двитамини, иммунитет кўрсаткичлари.*

SUMMARY

Vitamins are micronutrients that affect the growth, development and general health of children, as well as their immune system. Recently, new information has appeared about vitamin D, which plays the role of a hormone-regulator of mineral metabolism, which has made it possible to significantly revise its physiological significance.

The aim of the study. *To identify the risks of developing immunodeficiency in children living in the Aral Sea region.*

Research results. *The interrelation of vitamin D deficiency with indicators of immunity and morbidity of children living in the Aral Sea region was revealed. These relationships may have important prognostic and preventive value and require further study.*

Keywords: *children, morbidity, vitamin D, immune indicators.*

Во всем мире часто наблюдаются множественные дефициты микронутриентов у детей и взрослых [1,3,12]. До недавнего времени витамин D рассматривался только как регулятор обмена кальция и фосфора в организме. Однако за последние годы были обнаружены убедительные данные о его роли и во многих других биологических процессах, включая регуляцию иммунной системы [4,16,18].

Исследования показывают, что недостаток витамина D существенно повышает уровень провоспалительных цитокинов, что влияет на эффективность иммунной системы [5,9]. Участие 1,25(OH)2D в регуляции натуральных Т-киллеров и Т-цитотоксических лимфоцитов способствует поддержанию нормального цитокинового баланса, что играет важную роль в предотвращении развития аутоиммунных заболеваний [8,11].

Ослабление иммунитета и увеличение риска заболеваемости являются одним из основных последствий распространенного и не диагностированного гиповитаминоза D, который встречается почти у половины населения различных стран. На усвоение, метаболизм витаминов, особенно холекальциферола оказывает свое влияние полиморфизм генов [16,20]. Поэтому особенно важно выявить возможные риски формирования иммунодефицита, характерные для детей, проживающих в Приаралье.

Экологические проблемы Приаралья могут оказывать влияние на обеспеченность населения в микронутриентах. Поскольку, например, загрязнение воздуха препятствует синтезу витамина D за счет нарушения проницаемости ультрафиолетовых лучей [14,15]. А это увеличивает потребность в антиоксидантах в виде микроэлементов и витаминов, необходимых для борьбы с окислительным стрессом, вызванным загрязнением [6,13,19].

Некоторые авторы считают, что железодефицитные состояния – это самая распространенная патология в мире после респираторных вирусных инфекций [2]. Железо является незаменимым микроэлементом, участвующим во многих метаболических процессах, таких как синтез стероидов, метаболизм лекар-

ственных препаратов, синтез ДНК, пролиферация и дифференциация клеток, регуляция генов. Поэтому дефицит железа в организме оказывает влияние на эти процессы на всех уровнях: генетическом, молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном [1,7,10]. Недавние исследования показали также, что витамин D влияет на уровень гепсидина, который, в свою очередь, оказывает влияние на статус железа [2,17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязи уровня витамина D с некоторыми показателями иммунитета, возможные клинические особенности и частоту заболеваемости, характерные для детей, проживающих в Приаралье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 1368 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, из них 676 мальчиков и 692 девочки. Все обследованные дети являются коренными жителями Приаралья.

Был проведен клинический осмотр всех детей с целью определения физического развития: выполнены антропометрические измерения (рост, масса тела, окружность головы и груди) и общепринятые лабораторные анализы.

В качестве критериев анемии использовали референсные значения уровня гемоглобина, предложенные экспертами Всемирной Организации Здравоохранения [2].

Определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выполнено иммунофлюоресцентным методом с использованием набора реагентов фирмы «Вектор- Бест».

С целью оценки обеспеченности исследованной группы детского населения витамином D проведено лабораторное обследование 152 здоровых детей в возрасте от 1 до 18 лет. Все дети были разделены на 4 возрастные группы: I группу составили дети от рождения до 3 лет в количестве 37 человек, II группу – дети от 4 до 6 лет (41 человек), III группу – от 7 до 14 лет (38 человек) и IV группу – от 15 до 18 лет (36 человек).

Нормальной обеспеченностью витамином D считается уровень витамина 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл; недостаточной – в пределах 21-29 нг/мл; дефицитом – при уровне менее 20 нг/мл [6].

Для определения концентрации цитокинов (IL2, IL4, IL18) в сыворотке крови использовался «сэндвич»- вариант твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов компании «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам проведенных исследований выявлено, что у 78% обследованных детей наблюдается снижение уровня гемоглобина, который в среднем составлял 97,8±1,6г/л. При этом, согласно полученным данным, во всех возрастных группах обследованных детей обнаружена анемия различной степени тяжести. Среди детей 1 группы анемия выявлена у 33,4%, 2 группы – у 42,7%, 3 группы – 62,4% и в 4 группе детей – у 72,2%. То есть наблюдается возрастная закономерность в развитии анемии у детей, проживающих в Приаралье, что указывает на то, что у детей своевременно не элиминируется патогенетическая причина этого заболевания.

Анализ обеспеченности организма детей витамином с рождения до 18 лет показал, что витамин Д в пределах нормы (>30 нг/мл) выявлен у 51,3%, 26,8%, 23,6% и 19,4% детей соответственно возрастным группам 0-3, 4-6, 7-14 и 15-18 лет (Рис.1).

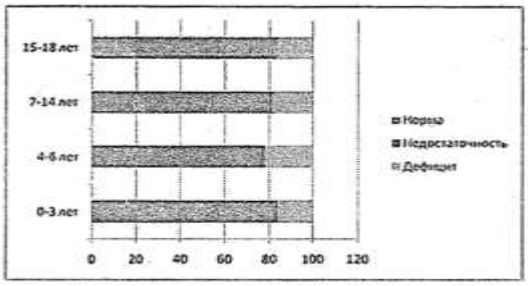


Рис. 1. Уровень обеспеченности детей витамином D в зависимости от возраста.

Анализ частотного распределения обеспеченности витамином D выявил его нормальный уровень в целом лишь у 32,1% обследованных детей, недостаточность – у 49,2% и дефицит – у 18,2% детей. Так, к примеру, у 21,9% детей в возрасте от 4 до 6 лет выявлена высокая частота дефицита содержания витамина D и только у 26,8% детей этой группы наблюдалась нормальная обеспеченность витамином D. Среди детей с возрастом в 3,8 раз уменьшается доля детей с нормальной обеспеченностью организма витамином D и увеличивается в 4,6 раза доля детей с его недостаточностью, в 2,2 раза – с его дефицитом.

При анализе перенесенных заболеваний у обследуемых детей, проживающих в Приаралье выявлено, что у детей с дефицитом витамина D чаще отмечались различные патологии, в частности заболевания дыхательной системы наблюдались в 8 раза чаще, заболевания пищеварительного тракта – в 4 раза чаще, болезни костно-мышечной системы – в 3 раза и болезни сердечно - сосудистой системы – в 2 раз чаще. При этом, проведенный анализ показал, что у детей с дефицитом витамина D острые респираторные ин-

фекции протекают с более выраженным астеновегетативным синдромом (слабость, недомогание, озноб и др.), увеличением периферических лимфатических узлов (шейной группы, подчелюстные, подбородочные), а также выраженными катаральными явлениями: насморк, гиперемия и гипертрофия миндалин. У каждого второго ребенка, определялись те или иные аллергические состояния.

Для выявления взаимосвязи содержания витамина D с частотой заболеваемости детей проведен корреляционный анализ этих показателей. Обнаружена сильная обратная корреляционная связь между содержанием витамина D и кратностью заболеваний ($r = -0,74$, $p<0,001$), что указывает на его возможное влияние через снижение иммунитета, на респираторную заболеваемость детей.

При изучении взаимосвязи уровня витамина D с патологическими состояниями разных органов и систем у часто болеющих детей обнаружено, что при наличии даже одного, тем более двух соматических заболеваний наблюдалась недостаточность витамина D, а при имеющихся трех и более заболеваниях выявлялся его дефицит ($p\leq0,05$).

Анализ острой и хронической заболеваемости у детей позволил выявить заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, ДЖВП) у 43% обследованных ($p=0,023$). Вирусно-бактериальные инфекции и аллергические заболевания верхних дыхательных путей (частые ОРИ, более 4 раз за период учебного года, бронхиты, аллергический ринит, гайморит, ларинготрахеит, пневмония) наблюдались у 72,5% детей ($p\leq0,001$); нарушение осанки в виде сколиоза, деформации стоп отмечались у 66,3% пациентов, вегетососудистая дистония выявлена у 32% обследованных детей.

Для углубленного анализа состояния здоровья детей и обнаружения возможных взаимосвязей с уровнем витамина D нами были изучены некоторые показатели иммунной системы у часто болеющих и здоровых детей, в частности содержание про и противовоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-18.

У часто болеющих детей с недостаточным уровнем витамина D (14,63±5,8 нг/мл) показатели ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-18 были больше нормы, по сравнению со здоровыми детьми, у которых уровень витамина D составлял в среднем 30,8±1,4 нг/мл. То есть можно предположить, что высокий уровень цитокинов у ЧБД является иммунологическим маркерам недостаточности витамина D в организме.

Корреляционный анализ показал, что более низкому содержанию уровня витамина D соответствуют более высокие показатели ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-18 ($r = -0,51$, $r = -0,64$, $r = -0,73$, $p<0,001$) (рис. 2).

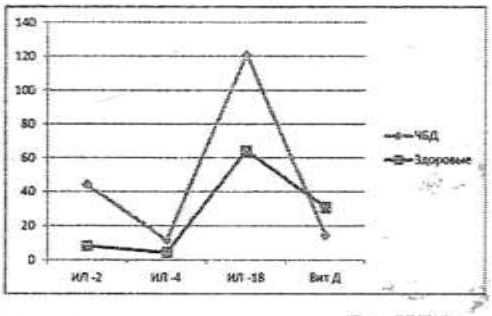


Рис.2. Корреляция между содержанием витамина D и ИЛ-2 и уровнями ИЛ-4 у часто болеющих и здоровых детей.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о взаимосвязи повышения кратности заболеваемости, показателей цитокинов и витамина D в сыворотке крови. Учет вышеуказанных взаимосвязей показателей иммунной системы организма и уровня витамина D при лечении детей могут иметь важное прогностическое и профилактическое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований показали взаимозависимость заболеваемости, показателей иммунитета и витамина D в организме детей, проживающих в Приаралье. Необходимы дальнейшие исследования по оптимизации диагностики и лечения данных состояний. Выявленная взаимозависимость уровня витамина D и некоторых показателей иммунного статуса (ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-18) в организме детей требует дальнейшего изучения. Полученные данные позволяют рекомендовать включить в обследование детей с частыми заболеваниями определение содержания витамина D в крови, с целью проведения своевременных профилактических мероприятий для сохранения и улучшения здоровья детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Леоненко С.Н., Макарова С.Г., Ясаков Д.С., Ерешко О.А., Чумбадзе Т.Р. Влияние приема комплекса, содержащего 7 витаминов, на обеспеченность витаминами детей. Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13. – № 5. – С. 45-51.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии //Клиническая фармакология и фармаэкономика. –2010. – № 1. – С. 1-9.

3. Коденцова ВМ, Рисник ДВ. Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции. Лечащий врач. – 2020; 6:52-57.
4. Климов Л.Я., Долбня С.В., Альхимиди А.А. и др. Анализ обеспеченности витамином D детей раннего возраста на юге России и в Саудовской Аравии //Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020.– №3.– С.35–42. – doi:https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200330.
5. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D в различные возрастные периоды // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 294–303. – doi: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-294-303.
6. Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему // РМЖ. Мед. обозрение. – 2019; 10 (II): 102–6.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. РМЖ. – 2020; 9: 32–8.
8. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2021.
9. Назаренко Е.Е., Евсеева Г.П., Целых Е.Д. Содержание витаминов Е и D в сыворотке крови подростков разных национальных групп, проживающих в условиях села на территории Хабаровского края // Актуальные вопросы современной медицины: материалы I Дальневосточного медицинского молодежного форума, Хабаровск, 02–06 октября 2017 года. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет. – 2017. – С. 101–102.
10. Bird J.K., Murphy R.A., Ciappio E.D., McBurney M. Risk of deficiency in multiple concurrent micronutrients in children and adults in the United States. Nutrients. – 2017, 9(7): E655. doi: 10.3390/nu9070655.
11. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. J Endocr. Soc. – 2020;4(2): bvz038. DOI: 10.1210/jendso/bvz038.
12. Blumberg J.B., Bailey R.L., Sesso H.D., Ulrich C.M. The Evolving Role of Multivitamin/multimineral supplement use among adults in the age of personalized nutrition Nutrients. 2018b, 10(2):248. doi: 10.3390/nu10020248.
13. Cheng G., Sha T., Gao X., Wu X., Tian Q., Yang F., Yan Y. Effects of maternal prenatal multi-micronutrient supplementation on growth and development until 3 years of age. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2019, 16(15):2744. doi: 10.3390/ijerph16152744.
14. Horan MP, Williams K, Hughes D. The Role of Vitamin D in Pediatric Orthopedics. Orthop Clin North Am. – 2019. – 50 (2):181–91.doi:https://doi.org/10.1016/j.ocl.2018.10.002.
15. Książek A, Zagrodna A, Bohdanowicz-Pawlak A, et al. Relationships between Vitamin D and Selected Cytokines and Hemogram Parameters in Professional Football Players-Pilot Study. Int J Environ Res Public Health. – 2021. – 18(13):7124. doi:https://doi.org/10.3390/ijerph18137124.
16. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. Rev Med Virol. – 2019. – 29(2):e2032. doi: https://doi.org/10.1002/rmv.2032.
17. Mirza AA, Alharbi AA, Marzouki H, et al. The Association Between Vitamin D Deficiency and Recurrent Tonsillitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2020.– 163(5): 883–891. doi: https://doi.org/10.1177/0194599820935442.
18. Xiao P, Zhao XY, Hong W, et al. A prospective cohort study on the associations between vitamin D nutritional status and cardiometabolic abnormities in children. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2020.– 41(12):2059–2065. doi: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200804-01020.
19. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. – 2020.–111(4):757–768. doi: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz 340.
20. Vearing RM, Hart KH, Darling AL, et al. Global Perspective of the Vitamin D Status of African-Caribbean Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Clin Nutr. – 2022.–76(4):516–526. doi: https://doi.org/10.1038/s41430-021-00980-9.

УДК 616.9:616-08

ИЗУЧЕНИЕ ИНДУЦИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ИНТЕРФЕРОНОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ «ИНФЛЮЦИД» У ЛИЦ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., *Абдулхаева Д.Р., *Гареев Н.Ф., *Гафуров И.М.
Института иммунологии и геномики человека АН РУз,
*Фармацевтическая компания «Alpen Pharma»

ХУЛОСА

Долзарблиги. *Интерферон тизими юқумли агентнинг киритилишига иммунитет тизимининг бошқа қисмларига қараганда анча тезроқ таъсир қилиши аниқланди, чунки бу табиий, яъни ҳужайраларни микроорганизмлардан, шу жумладан вируслардан ҳимоя қилишнинг туғма тизими. ИФН индукторлари нафас вируслари келтириб чиқарадиган оммавий юқумли касалликларнинг олдини олиш ва даволаш учун истиқболли дорилар гуруҳидир.*

Тадқиқот мақсади. *Ин витро тадқиқотларда интерферонларнинг индуктори сифатида "Инфлусид" препаратининг таъсирини ўрганиш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *Тадқиқотга ўткир респиратор вирусли инфекция ташхиси қўйилган 30 бемор, 24 ёшдан 52 ёшгача бўлган беморлар киритилган. Иммун тизимининг интерферон – алфа ва гамма ҳужайралари индуктори бўлган "Инфлусид" препаратининг таъсир механизмини ўрганишга қаратилган ин витро тадқиқотлар ўтказилди. Препарат таъсирида мононуклеарларнинг интерферонни қўзғатувчи фаоллигини ўрганиш учун иммунофермент тизимлари ишлатилган.*

Олинган натижалар ва уларни муҳокама қилиш. *Иммуномодуляцион дори сифатида инфлусид иммун antiviral ва яллигланишга қарши жавобни қўллаб-қувватлайди. "Инфлусид" одатда иммунитет ҳужайраларига таъсир қилмайди, бу иммунитет гомеостазининг сақланишини кўрсатади.*

Хулоса. *"Инфлусид" физиологик интерферон -α енгил индукцияси ва интерферон-γ -бир муҳим ортиши билан юзага келаётган иммун жавобни қувватлайдиган иммуномодуляцион дори ҳисобланади.*

Калит сўзлар: *дори Инфлусид, интерферон-α ва интерферон-γ, интерферон индукцияси, иммунитет, иммуностимуляция, иммуномодуляция.*

SUMMARY

The relevance of the problem. *It has been established that the interferon system reacts to the introduction of an infectious agent much faster than other parts of the immune system, since it is a natural, that is, an innate system of protecting cells from microorganisms, including viruses. IFN inducers are a promising group of drugs for the prevention and treatment of mass infectious diseases caused by respiratory viruses.*

The purpose of the study. *To study the effect of the drug "Influcid" as an inducer of interferons in in vitro studies.*

Material and methods of research. *The study included 30 patients diagnosed with Acute Respiratory Viral Infection (ARVI), patients aged 24 to 52 years. In vitro studies have been conducted aimed at studying the mechanism of action of the drug "Influcid", which is an inducer of interferons – alpha and gamma cells of the immune system. To study the interferon-inducing activity of mononuclears under the influence of a drug, enzyme immunoassay systems were used.*

The results obtained and their discussion. *As an immunomodulatory drug, the influcid supports the immune antiviral and anti-inflammatory response. "Influcid" normally does not affect immune cells, which indicates the maintenance of homeostasis of immunity.*

Conclusions. *"Influcid" is an immunomodulatory drug that physiologically supports the unfolding immune response by a slight induction of interferon-alpha and a significant increase in interferon-gamma.*

Keywords: *Influcid, inetrferon-alpha and gamma, interferon induction, immunity, immunostimulation, immunomodulation.*

Благодаря современным достижениям фундаментальной и практической иммунологии, а также молекулярной биологии и возможностям биотехнологии, мы смогли понять многие механизмы формирования и развития иммунодефицитных состояний, которые обусловлены различными факторами, воздействующими на организм человека, в том числе и самый основной фактор как респираторные вирусные инфекции, которые несмотря ни на что остаются огромной проблемой человечества. Также, защищаясь от респираторных вирусных инфекций, человечество научилось потреблять большое число различных лекарственных веществ и биологических активных добавок, в том числе, витамины и минералы, но самое главное были созданы и создаются огромное количество разных лекарственных препаратов, направлен-

ных на сохранение и поддержание защитных, то есть, иммунопатогенетических свойств организма [1,5].

Известно, что воздействие инфекционных агентов приводит к ослаблению защитных сил организма и развитию вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС), которые сопровождаются нарушением синтеза интерферонов (ИФН), которые в свою очередь, являются важным звеном в обеспечении резистентности организма [2,3,8,10].

Установлено, что на внедрение инфекционного агента система интерферонов реагирует значительно быстрее, чем другие звенья иммунитета, поскольку является природной, то есть, врожденной системой защиты клеток от микроорганизмов, в том числе и вирусов [4,8]. Любая острая инфекция характеризуется выраженным повышением уровня циркулирующих ИФН, затем происходит активация внутриклеточных антимикробных механизмов и иммунологических реакций. Процесс интерфероногенеза представлен тремя этапами (индукция → продукция → действие), реакцией тревоги на чужеродную генетическую информацию [6,10,12,15]. Поэтому, в последние годы в лечении и профилактике инфекционных заболеваний успешно применяются индукторы ИФН. Они представляют собой семейство природных и синтетических соединений, объединённых способностью вызывать в организме образование собственного (эндогенного) ИФН. Запуская механизм интерфероногенеза, индукторы ИФН стимулируют выработку ИФН и способствуют поддержанию его защитных свойств [9,10,12,14]. Большинство индукторов ИФН обладает противовирусным, противопротозойным, антибактериальным, иммуномодулирующим и противоопухолевым действием.

Из литературы известно, что индукторы ИФН имеют ряд преимуществ перед рекомбинантными ИФН: не обладают антигенностью; не вызывают гиперинтерферонемию; стимулируют неспецифическую цитотоксичность иммуноцитов; обеспечивают длительную циркуляцию ИФН; вызывают синтез всех классов ИФН; сочетаются с другими препаратами. Комбинированное применение индукторов ИФН с другими препаратами часто приводит к синергическому эффекту [5,7,16,18].

Установлено, что заметную роль в профилактике и лечении вирусных инфекций играют ИФН, ингибирующие на молекулярном уровне процессы размножения многих вирусов и способные передавать неинфицированным клеткам устойчивость к ним. Индукция ИФН является сбалансированным процессом, что исключает побочные эффекты, наблюдаемые при непосредственном применении ИФН. Индукторы ИФН являются перспективной группой препаратов для профилактики и лечения массовых инфекционных заболеваний, вызываемых респираторными вирусами [7,9,12,14].

Врожденный противовирусный иммунитет. Благодаря существованию врожденного противовирусного иммунитета, клетки организма способны противостоять инфицированию любыми вирусами. Одной из наиболее вероятных причин недостаточной и несвоевременной работы врожденного иммунитета при заболевании, вызванном COVID-19, может быть особенность иммунной инвазии (ускользания), характерной для данного вируса [4,9].

Выработка ИФН это первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета. В отличие от антител, ИФН ингибируют внутриклеточные этапы репродукции вирусов в зараженных клетках и обеспечивают невосприимчивость к вирусам окружающих здоровых клеток. Попадая из ворот инфекции в кровь, ИФН распределяются по организму, предотвращая последующую диссеминацию вирусов. Прямым антивирусным действием, а также опосредованной иммуномодулирующей активностью обладает ИФН-α. ИФН-α продуцируется лимфоцитами, макрофагами, некоторыми эпителиальными клетками после индукции разными антигенами (в частности, вирусами). ИФН-α ингибирует рост вирусов и других внутриклеточных паразитов. Он ингибирует соединение вирусной РНК с рибосомами клетки, что затрудняет или вовсе исключает возможность репродукции вируса в клетке, а также тормозит пролиферацию нормальных клеток-фибробластов, гемопоэтических клеток (антипролиферативное, туморицидное действие) [4,8,10,18]. ИФН-γ оказывает преимущественно иммунорегуляторный и антипролиферативный эффекты. ИФН-γ продуцируется различными субклассами лимфоцитов (CD4 клетки - Т-хелперы (Th 1), CD8-клетки и NK). Его секреция наблюдается только после стимуляции клеток антигенами или митогенами. Он усиливает противовирусное и антипролиферативное действие интерферонов-α и -β. Кроме того он является важнейшим иммунорегулятором. Гамма-интерферон усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т-лимфоциты, макрофаги, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, снижают активность В-лимфоцитов и продукцию IgE, подавляет продукцию цитокинов Th-2 клеток [9,13,16,18]. Приобретенный противовирусный иммунитет. Главными клетками приобретенного противовирусного иммунитета являются Т-лимфоциты [9,18].

В связи с вышесказанным, в последние годы большое внимание уделяют состоянию иммунитета на фоне различных острых респираторных вирусных инфекций, которые являются наиболее частыми и серьезными заболеваниями человечества в мире. В основном будет изучен врожденный интерфероновый защитный механизм иммунитета. К этим факторам относятся гуморальные факторы, которые называют в литературе интерферонами (ИФН) или цитокинами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить действие лекарственного препарата «Инфлюцид» в рамках ин витро лабораторных исследований на клетки иммунной системы, то есть, на врожденный иммунитет, который обладает противовирусными и защитными свойствами. В данной работе в рамках иммунологического исследования планируется провести изучение индуцирующей активности основных интерферонов (Интерферона – альфа и Интерферона - гамма), обладающих противовирусными и противовоспалительными защитными свойствами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 30 пациентов с диагнозом Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), пациенты в возрасте от 24 до 52 лет, различного пола. 18 пациентов с ОРВИ, это 60% составили женщины, остальные мужчины. Также, 60% от всех обследованных лиц были молодые люди в возрасте до 42 лет. Все обследованные лица посетили НДЦ «Иммуноген-тест» на амбулаторный прием врача иммунолога, терапевта. Все пациенты находились на острой стадии ОРВИ на 3-5 дни болезни. Клиническими признаками ОРВИ у 80% пациентов на момент приема были субфебрильная температура тела, общее недомогание, сухой кашель, боль в горле, насморк, слабость, усталость. Среди пациентов были часто-болеющие пациенты, которые обращались в Центр многократно из-за частых ОРВИ. Здоровая группа была представлена практически здоровыми лицами аналогичного возраста и пола.

На момент обращения в Центр, пациентам были назначены анализы и сдача крови на иммунологические исследования по изучению тропности к препаратам, с целью оценить действие препарата и возможность назначения данному пациенту. Периферическая кровь была использована для проведения ин витро исследований на иммунных клетках крови, выделенных из периферической крови с целью суточного культивирования с лекарственными препаратами и изучения индукции интерферонов в сывороточной, спонтанной и индуцированной концентрации.

Для более точной интерпретации механизма действия лекарственного препарат «Инфлюцид», а также подтверждения полученных результатов исследования в целях доказательности выводов и полученных результатов, нами были выбраны несколько групп сравнения или контроля. Группами контроля явились, во-первых, было предложено как группа сравнения препарат, представляющий собой меглюмин акридонацетат, который также является индуктором интерферона и реализуется на рынке уже достаточно много лет. Более того, во-вторых, нами были определены внутренние группы сравнения для более точного описания полученных результатов, ими оказались сывороточная и спонтанная продукция или неиндуцированная, а естественная индукция основных интерферонов, которые являются наиболее точным внутренним контролем для сравнения со значениями, полученными при индукции препаратом. В исследование вошли 30 пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией, на каждого пациента были выделены 3 лунки лабораторной плашки для суточного культивирования, то есть, это лунка для сывороточного контроля, спонтанной индукции и индуцированной индукции с двумя выбранными препаратами.

Критерии включения в исследование. Пациенты в возрасте после 18 лет, обоего пола с диагнозом ОРВИ, жалобами на гриппоподобный синдром с клиническими проявлениями.

Критерии исключения из исследования. Пациенты с: ВИЧ/СПИД, хроническими вирусными гепатитами В и С, онкологическими заболеваниями, обострениями различных соматических хронических воспалительных заболеваний, ожирением, возраст до 18 лет.

Задачами исследования явилось проведения ин витро исследования и изучения механизма действия препарата на иммунитет, изучить способность иммунных клеток (общий пул лейкоцитов) врожденного иммунитета на индукцию (выработку) Интерферона – альфа под воздействием лекарственного препарата «Инфлюцид» у 15 пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями в острый период заболевания ин витро в периферической крови, то есть, это определение сывороточной концентрации Интерферона – альфа, спонтанной концентрации Интерферона – альфа и индуцированной концентрации Интерферона – альфа; - с целью проведения ин витро исследования и изучения механизма действия на иммунитет, изучить способность иммунных клеток (общий пул лейкоцитов) врожденного иммунитета на индукцию Интерферона – гамма под воздействием лекарственного препарата «Инфлюцид» у 15 пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями в острый период заболевания ин витро в периферической крови, то есть, это определение сывороточной концентрации Интерферона – гамма, спонтанной концентрации Интерферона – гамма и индуцированной концентрации Интерферона – гамма); в целях сравнения полученных результатов рекомендуется также провести исследования на индукцию ин витро основных Интерферонов – альфа и - гамма под воздействием меглюмина акридонацетат у 15 пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями в острый период заболевания ин витро в периферической крови по такой же схеме, в одних и тех же лабораторных условиях (сывороточная концентрация интерферонов – альфа и – гамма, спонтанная концентрация интерферонов – альфа и – гамма и индуцированная концентрация интерферонов – альфа и – гамма).

Инфлюцид используется для комплексной терапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых. Форма выпуска

– таблетки. Состав (1 таблетка) содержит: Aconitum (Борец) 25 мг/10 г, Gelsemium (Жасмин) 25 мг/10 г, Ipecacuanha (Рвотный Корень) 25 мг/10 г, Phosphorus (Фосфорус) 25 мг/10 г, Bryonia (Белая Бриония) 25 мг/10 г, Eupatorium (Эупаториум) 25 мг/10 г.

Профилактическое действие Инфлюцида проявляется в выработке основных интерферонов врожденными клетками иммунитета, что выражается в противовирусном, иммуномодулирующем и противовоспалительном действии. Исследования проведены с известным лекарственным веществом - меглюмина акридонацетат, который является индуктором интерферонов.

Нами проведены ин витро исследования, направленных на изучение механизма действия лекарственного препарата «Инфлюцид», который является индуктором противовирусных и защитных интерферонов – альфа и гамма в организме. Нами были изучены сывороточные, спонтанные и индуцированные концентрации основных интерферонов иммунитета, вырабатывающиеся врожденными клетками иммунной системы под влиянием различных лекарственных веществ. Все исследования в крови были проведены на тест-системах «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск, а также был использован набор «Цитокин-Стимул-Бест», Россия.

Определение сывороточной продукции интерферонов. Для исследований использовали периферическую венозную кровь утром натощак. Исследования концентрации интерферонов проводили методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем «Вектор-Бест», Россия, 2023г. Свежеотобранную периферическую кровь в количестве 2 мл в стерильных условиях вносили во флакон, содержащий 8 мл поддерживающей среды (DMEM), гепарин (2,5 ЕД/мл), гентамицин, (100 мкг/мл) и L-глютамин (0,6 мг/мл).

Определение спонтанной продукции. Венозную кровь (5 мл) пациентов ОРВИ собирали в пробирки с антикоагулянтом (гепарином). Для проведения экспериментов по спонтанной продукции интерферонов – альфа и гамма, 2 мл полученной разбавленной крови в стерильных условиях переносили во флакон, который инкубировали в течение суток при 37°С, клетки крови осаждали на микроцентрифуге при 10000 G в течение 3 мин, супернатант после отделения осадка запускали на исследования.

Определение индуцирующей активности Инфлюцида и меглюмина акридонацетат. Для определения индуцирующей активности лекарственного препарата, в пробирку с кровью, разведенной средой 199 добавляли препарат в дозе 50 мг на расчет лейкоцитов в пробирке. Пробирки оставляли при +37С на 24 часа, то есть, культивирование клеток иммунной системы, затем собирали плазму, в которой определяли содержание интерферонов - альфа и – гамма.

Для исследования интерферон-индуцирующей активности мононуклеаров под влиянием лекарственного препарата использовали иммуноферментные тест-системы ИФН-альфа, ИФН-гамма производства «Вектор-Бест», Новосибирск, 2023г.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Периферическую венозную кровь вместе с иммунными клетками инкубировали с исследуемыми препаратами и без в качестве группы сравнения. Внутренним контролем послужили значения сывороточной и спонтанной продукции интерферонов – альфа и – гамма, что представлены в таблице 1. Исследование продукции альфа и гамма Интерферонов - под влиянием Инфлюцида на иммунные клетки здоровых лиц не выявило достоверных различий в значениях интерферонов, указывающих что препарат, не оказывает эффекта индукции ИФН-альфа на клетки иммунной системы в норме, тем самым, не раздражая их и не вызывая их активацию в группах как здоровых лиц, так и лиц с острой респираторной вирусной инфекцией. Так, в группе лиц с ОРВИ выявлено, что сывороточная и спонтанная концентрация ИФН-альфа были незначительно увеличены, что характеризует физиологическое течение вирусного процесса. Известно, что на фоне острой вирусной респираторной инфекции всегда наблюдается физиологическое незначительное повышение концентрации в крови интерферона альфа. Причем, спонтанная продукция послужила показателем внутреннего контроля, и оказалась истинной продукцией у пациентов с ОРВИ в суточной культуре, куда не добавляли лекарственные препарата. Так, в таблице 1 показано, что индукция ИФН-альфа на фоне ОРВИ по сравнению с данными контроля была достоверно повышена. Причем, показано, что концентрация ИФН-альфа у лиц с ОРВИ повышена в 4,5 раза по сравнению с данными здоровых лиц. Это считается незначительным повышением интерферонов для стимуляции иммунитета. Как видно из таблицы, у пациентов с ОРВИ наблюдается незначительное повышение ИФН-гамма тоже в 2 раза, что еще раз свидетельствует об активации защитных свойств организма. Как видно, в периферической крови лиц с ОРВИ наблюдается достоверное повышение интерферонов в группе лиц с ОРВИ, что указывает на повышение основных интерферонов при вирусной инфекции и согласуется с данными мировой литературы. Так, согласно таблице 1, нами представлены значения ИФН-альфа и ИФН-гамма у лиц с ОРВИ в периферической крови у практически здоровых лиц и у пациентов с ОРВИ.

Так, под воздействием препарата Инфлюцид, скорее всего мы должны увидеть повышение выработки основных интерферонов иммунитета, причем, эти исследования будут проводиться в сравнении со значениями выработки ИФН-альфа и – гамма под воздействием лекарственного препарата Циклоферон.

Далее, нами были исследованы значения спонтанной и индуцированной продукции интерферонов

альфа и гамма под воздействием лекарственных препаратов. Полученные результаты представлены в таблице 2. Ранее было показано, что в периферической крови продукция интерферонов была незначительна повышена, что является физиологической защитной реакцией организма на проникновение вирусной инфекции.

Таблица 1

Интерфероны - альфа и - гамма у лиц с ОРВИ, M±m

Значения	Данные группы контроля (практически здоровые лица)	Сывороточная концентрация у лиц с ОРВИ
ИФН-альфа, пг/мл	3,58±0,52	17,45±7,3*
ИФН-гамма, пг/мл	6,92±1,22	14,8±3,3*

Примечание: * - достоверность различий между группами.

Из таблицы 2 видно, что в группе лиц с ОРВИ выявлено, что спонтанная концентрация ИФН-альфа в периферической крови была опять-таки, увеличена по сравнению с данными контроля здоровых лиц и по сравнению со значением сывороточной концентрации в периферической крови пациентов. Как мы уже говорили выше, это характеризует физиологическое течение вирусного процесса. То есть, мы знаем, что спонтанная продукция, то есть, выработка интерферонов альфа и гамма без стимуляции, то есть без добавления препаратов послужит показателем внутреннего контроля, и оказалась истинной продукцией у пациентов с ОРВИ, представлены в таблице 2. Следовательно, содержание ИФН-альфа в спонтанной продукции, где препарат не добавляется, наблюдается двухкратное повышение уровня ИФН-альфа. Важным является оценка уровня ИФН-альфа и гамма под воздействием препарата Инфлюцид, чтобы определить поведение продукции интерферонов, чтобы судить об их иммунотропной активности. Спонтанный уровень ИФН-гамма показал незначительное повышение, которое было недостоверным по сравнению с данными контроля и сывороточной концентрации. Полученные данные представлены в таблице 2. Изучение уровня ИФН-гамма показало, что также не наблюдается достоверной выработки ИФН-гамма в спонтанной пробе. Как видно из данной таблицы, под воздействием Инфлюцид наблюдается недостоверное повышение ИФН-альфа, что является важным признаком сохранения защитных свойств организма, и тем самым, препарат обладает иммуномодулирующими свойствами, что выражается в незначительной активации выработки ИФН-альфа, то есть, Инфлюцид незначительно стимулирует выработку ИФН-альфа, что является недостоверным с данными спонтанной продукции.

Таблица 2

Интерферон-индуцирующая активность лекарственного препарата Инфлюцид в терапевтической дозе, M±m

Значения	Данные группы контроля	Сывороточная концентрация у лиц с ОРВИ	Внутренний контроль (спонтанная продукция или концентрация)	Индуцированная концентрация (индукция под воздействием препарата)
ИФН-альфа, пг/мл	3,58±0,52	17,45±7,3*	26,52±6,32*	32,46±4,42*
ИФН-гамма, пг/мл	6,92±1,22	14,8±3,3*	17,28±2,73^	26,9±5,04*

* - достоверность различий между группами с внутренним контролем.

^ - достоверность различий с группой индуцированной продукции.

Что касается индукции ИФН-гамма, мы видим из таблицы тенденцию к продукции ИФН-гамма под воздействием препарата Инфлюцид. Причем наблюдается достоверное повышение ИФН-гамма под воздействием препарата, что свидетельствует об иммуномодулирующих свойствах препарата и активации адаптивного иммунитета, который останавливает воспалительный процесс и формирует образование иммунитета, то есть, антител памяти. Видно из таблицы 2, что содержание ИФН-гамма под воздействием Инфлюцид увеличивается в 1,6 раза по сравнению со значением внутреннего контроля, то есть, спонтанной продукции.

Далее, нами представлены сравнительные аспекты по изучению индукции в группах с различным применением препаратов индукторов интерферонов. С этой целью, нами для сравнения индукции был применен препарат меглюмина акридонацетат. Полученные данные представлены в таблице 3. Уровень индукции ИФН-альфа под воздействием препарата Инфлюцид оказался незначительным и недостоверным, что свидетельствует об иммуномодулирующих свойствах препарата. Следует отметить, что ИФН-альфа повышен в группе под воздействием Инфлюцид в 1,2 раза, а под воздействием меглюмина акридонацетат – в 1,7 раз, что свидетельствует об стимулирующей роли меглюмина акридонацетат. Изучение уровня ИФН-гамма в сывороточной, спонтанной и индуцированной продукции показало, что наблюдается достоверное повышение индукции ИФН-гамма под влиянием Инфлюцида по сравнению со значением данных ИФН-гамма под воздействием меглюмина акридонацетат. Как видно, что это не просто тенденция к незначительной продукции ИФН-

гамма, а стимуляция защитных свойств организма за счет выработки главного медиатора противовирусной защиты организма как ИФН-гамма.

Видно из таблицы 3, что продукция ИФН-гамма под воздействием Инфлюцида была повышена в 1,6 раза по сравнению со спонтанной продукцией, то есть, внутренним контролем. А выработка ИФН-гамма под воздействием меглюмина акридонацетат повышена в 1,1 раз, что свидетельствует о низкой продукции выработки ИФН-гамма под воздействием меглюмина акридонацетат.

Таблица 3

Интерферон-индуцирующая активность лекарственного препарата Инфлюцид в терапевтической дозе при сравнении с меглюмина акридонацетат, M±m

Значения	Сывороточная концентрация у лиц с ОРВИ	Внутренний контроль (спонтанная продукция или концентрация)	Индуцированная концентрация (индукция под воздействием Инфлюцид)	Индуцированная концентрация (индукция под воздействием меглюмина акридонацетат)
ИФН-альфа, пг/мл	17,45±7,3	26,52±6,32	32,46±4,42*^	44,63±2,60
ИФН-гамма, пг/мл	14,8±3,3	17,28±2,73	26,9±5,04*^	21,44±1,52

Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми группами со значениями индуцированной продукции; ^ - достоверность различий между исследуемыми группами.

Как видно индукция ИФН-альфа под действием Инфлюцида составила 32,46 пг, а под действием меглюмина акридонацетат – 44,64 пг, что свидетельствует о повышенной продукции ИФН-альфа под действием меглюмина акридонацетат. Как известно, выработка ИФН-альфа является иммуностимуляцией, и такая выработка от терапевтической дозы может привести в последующем к повышению воспаления с выраженным гриппоподобным синдромом. В последнее время из данных литературы известно, что гиперстимуляция, особенно интерферонами альфа не рекомендуется, так как, может привести к цитокиновому шторму.

Что касается ИФН-гамма, то видно, что ИФН-гамма оказалась повышенной в обоих группах под воздействием двух препаратов. Причем, уровень ИФН-гамма был достоверно повышен под воздействием Инфлюцида по сравнению с другими группами и составил 26,9 пг, а в группе под воздействием меглюмина акридонацетат наблюдается недостовреное повышение и уровень ИФН-гамма составил 21,44 пг. Видно, что значения ИФН-гамма достоверно повышенным был в группе под воздействием Инфлюцид.

Как видно, уровень ИФН-гамма в индукции оказался наиболее достоверно повышенным, что свидетельствует об активации препаратом Инфлюцид адаптивного иммунитета, то есть, приобретенного иммунитета. Исходя из этого, мы можем назвать Инфлюцид иммуномодулирующим препаратом, который физиологически поддерживает развернувшийся иммунный ответ. То есть естественным образом Инфлюцид поддерживает иммунный противовирусный и противовоспалительный ответ и не дает воспалительной реакции разыграться, которая не проявляется клинически цитокиновым штормом. Из литературы известно, что дополнительная активация выработки эндогенных интерферонов может способствовать дополнительной продукции медиаторов воспаления, что удлиняет и усугубляет воспалительный процесс, что в свою очередь замедляет выздоровление.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственный препарат «Инфлюцид» в норме не влияет на клетки врожденного и приобретенного иммунитета у практически здоровых лиц, что свидетельствует о поддержании гомеостаза иммунитета, тем самым, не раздражая и не вызывая активацию рецепторов иммунных клеток.

2. У пациентов с ОРВИ выявлено незначительное повышение уровней интерферонов альфа и гамма в крови, что свидетельствует о физиологическом повышении интерферонов, оказывающих выраженное противовирусное и противовоспалительное действие.

3. При воздействии препарата Инфлюцид и препарата, выбранного для сравнения индуктора интерферонов меглюмина акридонацетат наблюдается повышение продукции интерферонов альфа и гамма клетками врожденного и приобретенного иммунитета на фоне острого воспаления.

4. Исследования, проведенные в лаборатории п изучению механизмов действия препаратов Инфлюцид и меглюмина акридонацетат показали, что под воздействием препарата Инфлюцид не наблюдается повышение ИФН-альфа, что является важным признаком сохранения защитных иммунных свойств организма, и тем самым, препарат не является иммуностимулятором, а наоборот обладает иммуномодулирующими свойствами.

5. Анализ показал, что значительное повышение интерферона альфа может привести к иммуностимуляции иммунитета и вызвать картину цитокинового шторма, что клинически будет проявляться выраженным гриппоподобным синдромом и интоксикацией.

6. Инфлюцид вызывает повышение в крови интерферона гамма почти в 2 раза, который обладает

иммуномодулирующими свойствами и приводит к активации адаптивного или приобретенного иммунитета.

7. Выработка интерферона гамма клетками иммунитета приводит к подавлению острой воспалительной реакции иммунитета, формированию защитных антител и клеток памяти.

8. Следовательно, Инфлюцид не вызывает гиперстимуляцию иммунитета и не приводит к цитокиновому шторму за счет незначительной выработки интерферона альфа.

9. Инфлюцид приводит к выработке интерферона гамма, который является иммуномодулирующим белком, основной задачей которого является завершение острого воспаления с дальнейшим иммунным ответом и на завершении с выработкой защитных антител. Принято считать, что интерферон альфа является стимулятором воспаления сам по своей природе, а интерферон гамма является антагонистом воспаления, который останавливает острый воспалительный процесс, приводит к его завершению и выработке защитных антител и клеток памяти.

10. Инфлюцид является иммуномодулирующим препаратом, который физиологически поддерживает развернувшийся иммунный ответ. То есть естественным образом Инфлюцид поддерживает иммунный противовирусный и противовоспалительный ответ и не дает воспалительной реакции разыграться, которая не проявляется клинически цитокиновым штормом. Из литературы известно, что дополнительная активация выработки эндогенных интерферонов может способствовать дополнительной продукции медиаторов воспаления, что удлиняет и усугубляет воспалительный процесс, что в свою очередь замедляет выздоровление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Желтова, О.И. Особенности иммунитета больных с хроническими рецидивирующими инфекциями / О.И. Желтова, Н.М. Старостина, М.А. Тихонова // Иммунология. - 2011. - № 4. - С. 205-209.
2. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: проблемы и возможности терапии. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2016; 3: 37-42.
3. Дубовская Н.П., Моисеева М.В., Коновалова Г.Е. Применение препарата «изо-принозин» в общей практике врача-педиатра. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015; 3: 45-8.
4. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и мета-анализ применения Инозина Пранобекс. РМЖ. 2010; 18 (5): 313-21.
5. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопато-генетические возможности современной терапии. Мед. совет. 2014; 5: 22-30.
6. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами. Практическая медицина. 2012; 7: 121-5.
7. Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. Успехи совр. биологии. 1989; 107 (1): 69-78.
8. Исаков В.А., Афанасьева О.И., Исаков Д.В., Беляева Т.В. Клинические особенности и перспективы терапии респираторных инфекций у детей. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2016; 1: 46-51.
9. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? Лечащий врач. 2014; 10.
10. Майоров Р.В., Гетманов СД., Малышева ЕА Сравнение эффективности противовирусных препаратов для лечения вируса Эпштейна-Барр у часто болеющих детей школьного возраста. Врач-аспирант. 2016; 2 (1): 140-5.
11. Маркова Т.П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей. Фарматека. 2009; 6: 49-52.
12. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Методы иммунокоррекции при частых повторных респираторных инфекциях в детском возрасте. Мед. совет. 2015; 14: 84-8.
13. Fontenot, J.D. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+regulatoiy T- cells / J.D. Fontenot, M.A. Gavin, A.Y. Rudensky // Nat. Immunol. - 2003. - Vol. 4. - P. 330-336.
14. Martinez, F.O. Macrophage activation and polarization / F.O. Martinez, A. Sica, A. Mantovani // Front. Biosci. - 2008. - Vol. 128, № 13. - P. 453-461.
15. Matarese, G. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? / G. Matarese, A. Cava, V. Sanna // Trends Immunol. - 2002. - Vol. 23, №4.-P. 182-187.
16. Matsubara, T. PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue / T. Matsubara, A. Mita, K. Minami // Cell. Metabol. - 2012. - Vol. 15, № 1. - p. 38-50.
17. Olefsky, J.M. Fat-induced inflammation unchecked / J.M. Olefsky, O. Osborn, D.D. Sears // Cell. Metab. - 2010. - Vol. 12, № 6. - P. 553-554.
18. Weaver, C.T. Thl7: an effector CD4 T cells lineage with regulatory T cells ties / C.T. Weaver, L. Harrington, P. Mangan // Immunity. - 2006. - Vol. 24; -P. 677-678.

УДК : 613.63:621.43.06 : 612.017.1:349.3

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ, ПРОФЕССИОНАЛЬНО ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВЫХЛОПНЫХ ГАЗОВ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ

Григорьянц К.Э., Арипова Т.У., Хакимова Г.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақсад. *Касб юзасидан ишлаб чиқилган газлар таъсирида бўлган шахслар туғма иммунитет кўрсаткичларини ўрганиш.*

Материал ва услублар. *Тошкент шаҳри автосервисларнинг 76 нафар ходимлари тадқиқот қилинди, назорат гуруҳини 36 нафар соғлом шахслар ташкил этди. Тадқиқот қилинганларнинг ёши 20 дан 57 ёшгача эди. CD16+-ҳужайралар, ИФНγ, комплементнинг С3 компоненти ва нейтрофилларнинг фагоцитар фаолияти ўрганилди.*

Натижалар. *Олинган натижалар кўрсатишича туғма иммунитет параметрларини: CD16+-ҳужайралар, ИФНγ, комплементнинг С3 компоненти ва нейтрофилларнинг фагоцитар фаолияти, кўрсаткичларнинг каби даражаси автосервисда бир йилдан кам ишлаган ишчиларда юқори эди. Ишлаган стажи 5 йилдан ортиқ бўлган ишчиларда туғма иммунитет параметрлари пасайганлиги аниқланди.*

Хулоса. *Тадқиқ қилинган туғма иммунитет параметрлари бир йилдан кам ишлаган эркакларда фаоллашгани кузатилади. Ишлаб чиқилган заҳарли газлар мухитида узоқ давомда бўлиш организмни умумий ҳолсизланишига ва натижада иммунтанқисликга олиб келади.*

Калит сўзлар: *атроф мухитни ифлосланиши, ишлаб чиқилган газлар, автосервислар хизматчилари, туғма иммунитет параметрлари.*

SUMMARY

The aim of the study *is to study the parameters of innate immunity in persons professionally exposed to exhaust gases.*

Material and research methods. *76 workers of car service centers in Tashkent were examined. 36 practically healthy individuals formed the control group. The age of the subjects ranged from 20 to 57 years. The levels of CD16+ cells, IFNγ, C3 complement component, and the level of phagocytic activity of neutrophils were studied.*

Results. *Analysis of the study results showed that the level of innate immunity parameters: CD16+ cells, IFNγ, C3 complement component and the level of phagocytic activity of neutrophils is increased in individuals who have worked in car repair shops for less than 1 year. A reduced level of the studied parameters of innate immunity was observed in workers with more than 5 years of work experience.*

Conclusion. *Activation of the studied parameters of innate immunity is observed in the group of men with less than 1 year of experience. Prolonged contact with an environment poisoned by car exhaust gases causes a general weakening of the body - an immunodeficiency state.*

Keywords: *environmental pollution, exhaust gases, car service workers, parameters of innate immunity.*

В настоящее время в большинстве промышленных центров сложилась чрезвычайная экологическая обстановка, более 100 млн. человек проживает в неблагоприятных для жизни санитарно-гигиенических условиях [3]. Огромный процент всех заболеваний в современном мире связан с неблагоприятными условиями окружающей среды, вызванными ежедневной деятельностью человека [12]. Поэтому неудивительно, что сегодня проблемы, касающиеся взаимодействия человека и природы в сфере безопасности жизнедеятельности, считаются одними из самых сложных и насущных в современном мире. Они затрагивают практически все сферы человеческой деятельности. Уже сегодня ученые говорят о глобальном экологическом кризисе и, если человечество не сделает ничего для того, чтобы исправить сложившуюся ситуацию, этот кризис может обернуться катастрофой для всей планеты. Будущее всего живого Земли зависит от правильности выбора пути дальнейших отношений человека и природы [1,2].

Загрязнение окружающей среды – сложная и многоаспектная проблема. Однако, главным, в современной её трактовке, являются возможные неблагоприятные последствия для здоровья, как настоящего, так и последующих поколений, ибо человек в ряде случаев уже нарушил и продолжает нарушать некоторые важные экологические процессы от которых зависит его существование. Существенный вклад в картину общего загрязнения атмосферного воздуха города вносит автотранспорт. По оценкам зарубежных специалистов, если сегодняшний темп прироста автомобилей сохранится в ближайшие несколько лет, то уже к 2025г. в мире будет свыше 1,5 млрд. автомобилей. На его долю приходится более 70% от всех выбросов токсических веществ [4,5]. В результате эксплуатации, большинство автомобилей подвергаются износу, происходит нарушение в работе двигателя, что приводит к выбросу токсичных

веществ в окружающую среду, и соотвественно, к разрушению озонового слоя [12].

Система медико-экологического регламентирования основана на предположении о том, что загрязнение окружающей среды, в частности в виде выхлопных газов, создает опасность для здоровья человека. Основанием для этого служат данные медицинской статистики, свидетельствующие о тенденции к росту заболеваемости, как взрослого, так и детского населения [9,11].

Патогенетическую основу заболеваний, связанных с загрязнением объектов окружающей среды, составляют нарушения адаптационных процессов организма, т.е. пред-патологические (преморбидные) изменения тех или иных функциональных систем. Автомобильные выбросы серьезно нарушают защитные функции иммунной системы, вследствие чего, организм становится восприимчивым к различным заболеваниям [6]. Показатели уровня конституционального иммунитета обладают высокой чувствительностью и могут использоваться в медицине, биологии, эколого-гигиенических исследованиях с целью мониторинга эпидемиологической обстановки в регионе, диагностики и прогнозирования течения болезни, как вспомогательные тесты для профилактики хронических заболеваний [2,7].

В связи с этим оценка состояния здоровья человека, обусловленного загрязнением окружающей среды, является в настоящее время одной из важнейших медико-экологических проблем.

В связи с вышесказанным, целью исследования явилось изучение параметров врожденного иммунитета у лиц, профессионально подвергающихся воздействию выхлопных газов, в зависимости от стажа работы, т.е. длительности токсического воздействия на организм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование 76 работников автосервисов (автослесари и мотористы) г.Ташкента. 36 практически здоровые лица составили контрольную группу. Обследованные лица были разделены на 3 группы, в зависимости от стажа работы. Первую группу составили рабочие со стажем работы до 1 года -17 человек (22,4%), 2-группу – со стажем работы до 5 лет - 31 мужчина (40,8%) и 3-я группа – со стажем свыше 5 лет – 37 человек (48,7%). Возраст обследованных лиц был в пределах от 20 до 57 лет. Иммунологические исследования проводились методом изучения уровня NK-клеток (CD16+) с использованием моноклональных антител серии LT (ТОО «Сорбент», Москва, Россия). Исследование С3 компонента комплемента и ИФНγ проводили методом ИФА в соответствии с рекомендациями производителя, определение уровня фагоцитарной активности нейтрофилов проводили с применением латексных фастиц диаметром 1,5 микрона (НИИ Биологического Приборостроения, Москва, РФ).

Математическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью стандартных математических пакетов прикладных программ на персональном компьютере с определением средней, ее ошибки, критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования по изучению состояния врожденного иммунитета показали, что под воздействием выхлопных газов, реакция иммунной системы неоднозначна и зависит от стажа работы, т.е. длительности воздействия. Как видно из приведенных данных в таблице, уровень клеток с фенотипом CD16+ достоверно выше у лиц, проработавших в автосервисах до 1 года, (P<0,05), тогда как, у лиц со стажем работы более 5 лет, наблюдалось подавление числа киллерных клеток, (P<0,05). Изучение уровня фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) показало, что у лиц, со стажем работы до 1 года, наблюдалась тенденция к снижению числа ФАН. У работников, со стажем более 5 лет, уровень этих клеток был достоверно ниже значений контрольной группы (P<0,01), и ниже, чем у лиц 1-й группы (P<0,05). Таким образом, загрязнение помещений выхлопными газами, ведет к подавлению уровня фагоцитарной активности нейтрофилов.

Параметры врожденного иммунитета у обследованных лиц, (M±m)

Показатели	Контр. гр. n=36	Работники автосервиса (n=84)		
		До 1 года	До 5 лет	Свыше 5 лет
CD16+,%	13,5± 1,2	19,3 ± 1,2*	20,6 ± 0,9*	10,7 ± 0,8* ^
ФАН, %	54,7 ± 1,9	52,3 ± 1,5	48,9 ± 1,2*^	46,5 ± 1,0*^
ИФНγ, пг/мл	18,9 ± 0,9	26,7 ± 1,0*	24,6 ± 0,9*	12,9 ± 0,6*^
С3С, пг/мл	12,6 ± 0,5	18,4 ± 0,6*	19,5 ±1,1*	9,2 ±0,8 *^
Лактоферрин, нг/мл	1095 ±12,1	1387 ±11,9*	1489 ± 12,5*	997,6 ± 8,9^

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе
^ Значения достоверны по отношению к группе до 1 года
** Значения достоверны по отношению к группе до 5 лет (P<0,05 – 0,001)

При анализе гуморального звена врожденного иммунитета было выявлено, что уровень ИФНγ (или интерферона II типа) в сыворотке периферической крови у обследованных лиц, варьирует в зависимости

от периода пребывания в помещениях с повышенным уровнем выхлопных газов. Так, у работников с небольшим стажем работы, уровень ИФНγ был достоверно выше значений контрольной группы - 26,7 ± 1,0 пг/мл (P<0,01), а у лиц со стажем работы более 5 лет, уровень ИФНγ был достоверно сниженным (P<0,01). Сниженный уровень числа CD16+-клеток и ИФНγ, в группе лиц со стажем работы более 5 лет, свидетельствует о хронических заболеваниях. Дефицит ИФНγ является причиной или следствием острых и хронически рецидивирующих вирусных инфекций, сопровождающих стрессорные воздействия, аутоиммунные, аллергические, онкологические заболевания [10].

Система комплемента - это многокомпонентная полиферментная самособирающаяся система сывороточных белков, которая в норме находится в неактивном состоянии. При появлении антигена запускается процесс, который называют активацией комплемента. Активация протекает по типу каскадной реакции, когда каждый предшествующий компонент системы активирует последующий. Нами было проведено исследование по изучению уровня С3 компонента комплемента. У работников, проработавших в автосервисах меньше года, наблюдался повышенный уровень С3 компонента комплемента (P<0,05), а при долгосрочной работе, уровень С3 компонента комплемента был достоверно сниженным (P<0,05).

Лактоферрин (ЛФ) - железосодержащий белок нейтрофилов и слизистого эпителия. Установлено, что этот белок, играя определенную физиологическую роль в организме человека (депонирование железа, транспорт и т.п.), рассматривается и как маркер острой фазы воспаления («острофазовый белок»). В наших исследованиях уровень ЛФ был повышенным у работников со стажем менее 1 года (P<0,05), что свидетельствует о наличие очагов воспаления. Тенденция к снижению уровня ЛФ, наблюдалась у работников со стажем работы более 5 лет. ЛФ является белком специфических гранул нейтрофилов острой фазы воспаления, при хронических воспалительных процессах, вне фазы обострения, концентрация его не изменяется. Известно, что ЛФ может супрессировать макрофаги, а именно их активность, в результате чего тормозится синтез антител В-лимфоцитами. Установлена также способность ЛФ тормозить действие С3-компонента комплемента с иммунными комплексами. Таким образом, доказано участие ЛФ в регуляции клеточных и гуморальных иммунных механизмов.

Активация изученных параметров врожденного иммунитета наблюдалась в группе мужчин со стажем работы менее 1 года. Длительный контакт со средой, отравленной выхлопными газами (ВГ) автомобилей, вызывал общее ослабление организма – иммунодефицитное состояние. Кроме того, (ВГ) могут привести к дыхательной и сердечной недостаточности, а также, могут стать причиной различных заболеваний таких как, гайморит, ларинготрахеит, бронхит, бронхопневмония, рак легкого [9,11]. Выхлопные газы могут стать причиной атеросклероза сосудов головного мозга, привести к повреждению ткани нервной системы и повысить риск развития деменции [2,13].

ВЫВОДЫ

1. У работников автосервиса со стажем менее одного года наблюдалась активация изученных параметров врожденного иммунитета.
2. При более длительном контакте с выхлопными газами наблюдалось иммунодефицитное состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманова Э.Г. Влияние выхлопных газов на организм человека / Дагестанский государственный университет, г. Махачкала / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-vyhlopnyh-gazov-na-organizm-cheloveka. .
2. Вяткин М. Ф., Куимова М. В. О влиянии выхлопных газов автомобилей на здоровье человека // Молодой ученый. — 2015. — №10. — С. 87-88. — URL https://moluch.ru/archive/90/19172/
3. Голиков Р.А., Суржиков Д.В., Кислицына В.В. и т.д. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор статьи)// Medical Sciences. – 2017. - №5. – С. 20-21.
4. Загрязнение окружающей среды выхлопными газами. — [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://yabrukova.21310s16.edusite.ru/p65aa1.html
5. Каримходжаев Н., Нумонов М.З. Сравнительный анализ токсичности выхлопных газов автомобилей и пути ее снижения // Universum: технические науки : электрон. научн. журн. 2020. 11(80). URL: https://7universum.com/ru/tech/archive/item/10963.
6. Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б. Влияние химических веществ различной природы на показатели окислительного стресса: научное издание // Медицина труда и промышленная экология. – М., 2008. - №.1. – 17-24.
7. Ничкова Л.А., Сигора Г.А., Хоменко Т.Ю. Проблемы загрязнения окружающей среды автомобильным транспортом в Республике Крым // XX1век. Техносферная безопасность. 2017. Т. 2. №4. С. 26-37.
8. Тарасов, А.Ю. Основы токсикологии: учебное пособие для студентов / А. Ю. Тарасов, С. Б. Белогоров, Д. В. Марченко; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф. – Иркутск: ИГМУ, 2015. – 56 с.
9. Baccarelli A., Martinelli I., Pegoraro V., et al. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. Circulation. 2009; 119: 3118-3124.
10. Boasso A. Type I Interferon at the Interface of Antiviral Immunity and Immune Regulation // Scientica. 2013; 2013. DOI: 10.1155/ 2013/580968.

11. Dales R.E., Cakmak S., Vidal C.B. Air pollution and hospitalization for venous thromboembolic disease in Chile. // J Thromb Haemost. 2010; 8: 669-674.
12. Jenny Green. Effects of Car Pollutants on the Environment. – March 13, 2018. – [Electronic resource]. Access Mode: https://sciencing.com/effects-car-pollutants-environment-23581.html
13. Shannon Levesque, Michael J Surace, Jacob McDonald et al. Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. // J Neuroinflammation. 2011 Aug 24; 8:105. DOI: 10.1186/1742-2094-8-105.

УДК 616.921.5:576.8.097.3

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (ОРВИ)

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

ХУЛОСА

Ўткир респиратор вирусли инфекция (ЎРВИ) касалланишнинг умумий тизимида етакчи ўринни эгаллайди. ЎРВИ - бу иммун тизимга боғлиқ касаллик ҳисобланиб, касаллик патогенезида иммун тизимни турли бўғинлари иштирок этади.

***Тадқиқотни мақсади.** ЎРВИ билан касалланган беморларнинг касалликни ўткир даври ва соғайиш давридаги ҳужайравий ва гуморал иммун тизимини тадқиқ қилиш.*

***Тадқиқотни материаллари ва усуллари.** ЎРВИ билан касалланган беморларнинг касалликни биринчи уч кунида ва соғайиш давринининг 8-10 кунларида ҳужайравий ва гуморал иммун тизими текширилди.*

***Натижалар ва муҳокамалар.** Аниқландики, ЎРВИнинг ўткир даврида иммун тизимни ҳужайравий бўғини сусайиши ва эффектор бўғин (ТКҲ, CD8+ Т-лимфоцитлар)ни кучайиши кузатилди. Касалликнинг соғайиш даврида текширилаётган беморларнинг 60% да заифлашган иммунитетнинг нормаллашиши билан ижобий натижа кузатилди. Касалликнинг салбий натижаси 40% беморда лейкоцитоз, лимфопения, IgG ва IgAнинг пасайиши билан кузатилди.*

***Хулоса.** Олинган натижалар ЎРВИнинг салбий натижаси вирусли ва бактериал инфекциялар билан асоратланган ҳолатларда башоратловчи мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин.*

***Калит сўзлар:** ўткир респиратор вирусли инфекциялар (ЎРВИ), ўткир респиратор касалликлар (ЎРК), нафас олиш йўлларининг касалликлари, ҳужайравий ва гуморал иммунитет, G, A, M иммуноглобулинлар.*

SUMMARY

Acute respiratory viral infection (ARVI) occupies a leading position in the overall structure of morbidity. ARVI are immune-mediated diseases, the pathogenesis of which involves various parts of the immune system.

***Objective.** The study of humoral and cellular immunity in patients with ARVI in the acute period and during the recovery period.*

***Material and research methods.** Cellular and humoral parameters of immunity were examined in patients with acute respiratory viral infections in the first three days of the disease and during the recovery period for 8-10 days.*

***Results and discussion.** It was found that during the acute period of acute respiratory viral infections, inhibition of the cellular link of immunity and the growth of effector links (NKC, CD8+ T-lymphocytes) were observed. During the recovery period, a favorable outcome of the disease was accompanied by the normalization of impaired immunity in 60% of the examined. In 40%, an unfavorable outcome of the disease was accompanied by leukocytosis, lymphopenia, low levels of IgG and IgA.*

***Conclusion.** The results obtained can serve as a prognostic criterion for an unfavorable course of acute respiratory viral infections with complication of viral and bacterial infections.*

***Keywords:** acute respiratory viral infections, cellular and humoral immunity*

ОРВИ по частоте в структуре болезней органов дыхания, представляют собой актуальную медицинскую и социальную проблему. ОРВИ являются самыми распространенными инфекционными болезнями, составляют около 90% ОРЗ. Особенностью распространения ОРВИ является воздушно- капельный или контактно- бытовой пути передачи, что обусловливает высокую скорость распространения инфекции и

100% контагиозность [3; 4; 5; 9]. ОРВИ патогенетически очень разнородны, вызываются вирусами гриппа, парагриппа, респираторно- синцитиальным вирусом (РСВ), аденовирусом, микоплазмой пневмонии и пр. В патогенез ОРВИ вовлечены иммунокомпетентные клетки, регуляторные молекулы (цитокины, хемокины) и соответствующие рецепторы, что характеризуется нарушением регуляции иммунитета и относятся к иммуноопосредованным заболеваниям [3; 4; 6].

У большей части больных ОРВИ наблюдается благоприятное течение, у других заболевание протекает неблагоприятно, сопровождается осложнениями бактериально- вирусной природы со стороны респираторного тракта. Перенесенные ОРВИ, как правило, не оставляют после себя длительного и стойкого иммунитета. Это обстоятельство, а также большое количество возбудителей ОРВИ, отсутствие перекрестного иммунитета способствуют неоднократному развитию ОРВИ [4; 7; 8; 9].

Целью данного исследования явилось изучение гуморального и клеточного звеньев иммунитета у больных ОРВИ в острый период и в период выздоровления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено исследование клеточного и гуморального иммунитета у 15 больных ОРВИ в первые трое суток от начала заболевания и у 20 больных на 7-10 сутки после начала болезни. ОРВИ протекало в легкой и среднетяжелой форме. Больным проводилась симптоматическая терапия без назначения антибиотиков. На 8-10 сутки проявления ОРВИ в виде сухого кашля, боли в горле, слабости наблюдались у половины пациентов, которым были назначены антибиотики. Все больные обследование и лечение проходили амбулаторно с диагнозом ОРВИ. Контрольную группу составили 18 добровольцев аналогичного возраста и пола, здоровых на момент обследования.

Содержание субпопуляций лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител к дифференцировочным и активационным антигенам (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) производства МедБиоСпектр МЗ РФ [2]. Определение концентрации основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводили с использованием моноспецифических сывороток (НИИЭМ им. И.Ф. Гамалеи, РФ) методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Оценку ЦИК проводили общепринятым методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ-тест ОП 280). Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по поглощению частиц латекса.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6,0. Определяли среднюю арифметическую, стандартную ошибку (M±m), достоверность – по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице.

В разгар заболевания ОРВИ наблюдалось снижение лейкоцитов и лимфоцитов ($p< 0,05$ относительно контроля). Отмечалось достоверное снижение CD3+ лимфоцитов за счет снижения CD4+ Т- лимфоцитов ($p< 0,01$). Содержание CD8+ Т- лимфоцитов выявлялось несколько выше контроля. ИРИ достоверно снижался до 1,1±0,07 ($p< 0,05$) за счет снижения CD4+ клеток и роста CD8+. Параллельно росту цитотоксических CD8+ Т- лимфоцитов повышалась экспрессия ЕКК в 1,3 раза ($p< 0,05$), что свидетельствует о росте эффекторных функций иммунного ответа в разгар заболевания. В период обострения отмечено достоверное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ($p< 0,01$) и повышение уровня ЦИК ($p< 0,05$).

Исследование содержания лимфоцитов, несущих маркеры позитивной и негативной активации показало незначительный рост экспрессии CD25 рецепторов в остром периоде заболевания, что является признаком невысокой стимуляции продукции ИЛ-2.

Исследование уровня CD95+ клеток, опосредующих апоптоз, выявило их рост в 1,3 раза ($p< 0,01$). Подтверждением апоптотической гибели ИКК является снижение числа лимфоцитов.

Таким образом, в разгар обострения ОРВИ отмечается угнетение Т- клеточного звена иммунитета, фагоцитоза и избыточный апоптоз, что обусловлено иммунодепрессивными свойствами вирусов.

Исследование показателей гуморального звена иммунитета в остром периоде заболевания выявило повышение IgG, которое было недостоверным ввиду широкого разброса индивидуальных значений. Повышение IgG свидетельствует об усиленной активации эффекторного гуморального звена иммунитета в ответ на вирусную респираторную инфекцию. А вот содержание IgA снижалось ($p<0,05$), что свидетельствует об уменьшении защитных свойств в слизистых. Содержание IgM выявлялось в пределах контрольных значений.

В целом, в острый период заболевания ОРВИ наблюдается угнетение клеточного звена иммунитета (CD4+ Т-клеток и ФАН) и рост эффекторных звеньев – IgG, CD8+ Т- клеток, ЕКК на фоне лимфопении.

Анализ иммунологических показателей на 8-10 сутки после начала заболевания, несмотря на клиническое улучшение показал, что у 40% переболевших ОРВИ наблюдалась лимфопения, у тех же пациентов выявлялось сниженное количество CD4+ Т- лимфоцитов- хелперов, но недостоверно. Сохранялось достоверно значимое повышение содержания CD8+ Т-лимфоцитов у всех пациентов. Иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+, исходно сниженный, оставался сниженным у 40% и на 8-10 сутки. ИРИ отражает соотношение регуляторных субпопуляций Т- клеток и свидетельствует о дисбалансе иммунорегуляторных механизмов клеточного иммунитета при вирусной персистенции. По-видимому у этой части пациентов сохранялась антигенемия. У них же количество

CD16+ лимфоцитов снижалось до показателей контроля.

Исследование показателей гуморального звена иммунитета на 8-10 сутки после начала заболевания выявило их нормализацию. Концентрация IgG и IgA выявлялась в пределах контрольных значений, а содержание IgM было несколько повышенным относительно контроля. Повышение IgM у 60% пациентов способствует стимуляции функции фагоцитов за счет опсонизации микроорганизмов. Незначительный рост концентрации иммуноглобулинов IgG и IgA в разгар заболевания ОРВИ способствовал образованию ЦИК, превышающих данные контроля у 40% пациентов. Только у этих пациентов наблюдалось сниженное содержание IgG ($p<0,05$) на 8-10 сутки. У этих же больных выявлялся лейкоцитоз при сниженном содержании лимфоцитов, что свидетельствует о присоединении и развитии у них вирусно- бактериальной инфекции. Сочетание сниженного относительного количества лимфоцитов с лейкоцитозом, пониженное содержание IgG на 8-10 сутки заболевания ОРВИ сопровождалось неблагоприятным течением болезни.

Таким образом, иммунологический анализ показал, что иммунные нарушения у больных ОРВИ в первые дни заболевания сопровождаются угнетением клеточного и ростом эффекторного звеньев иммунитета. Известно, что важным механизмом активации врожденного иммунитета на вирусную инфекцию являются ранние цитокиновые реакции (РЦР), продуцируемые ЕКК и цитотоксическими CD8+ -Т-лимфоцитами. ИФНα/β ингибируют репродукцию вирусов, удаляют с помощью ЕКК и ЦТЛ инфицированные клетки и в простейших случаях болезнь не развивается или реализуется местно на уровне инфицированных клеток и быстро проходит. Если эффекты интерферонов оказываются недостаточными для прекращения инфекционного вирусного процесса в результате сниженной сопротивляемости организма, исход заболевания может быть неблагоприятным [1]. В период выздоровления у 60% пациентов наблюдался благоприятный исход заболевания с нормализацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета. У 40% - относительная лимфопения с выраженным лейкоцитозом и сниженным содержанием IgG сопровождалась неблагоприятным течением ОРВИ с осложнениями. Выявленные нарушения указывают на сложность и неоднозначность патогенетических механизмов течения ОРВИ, зависимых от индивидуальных особенностей организма, генетической предрасположенности к формированию иммунного ответа.

Показатели иммунитета при ОРВИ

Показатели	В острый период n=15	В процессе выздоровления		Контроль n=18
		благоприят.	неблагоприят.	
Лейкоциты	5100±236*	6580±280	11025±362**	6700±284
Лимфоциты	27,2±1,1**	31,5±1,5	23,2±1,0***	32,4±1,2
CD3	52,6±1,6**	63,8±1,5	53,7±2,2**	62,1±1,5
CD4	30,4±0,9**	34,3±1,1	28,5±1,9**	36,7±1,1
CD8	28,2±0,8*	28,4±1,7*	25,2±1,9	23,4±1,8
ИРИ	1,08±0,07**	1,21±0,08*	1,1±0,1**	1,56±0,07
CD16	19,5±1,3*	17,2±0,9	18,1±0,9*	15,0±0,9
CD25	31,5±1,1*	29,1±1,0*	30,4±2,2	25,7±1,1
CD95	28,4±1,9*	23,4±1,1	27,1±1,7*	22,6±1,3
ФАН	51,2±1,5*	56,3±1,7	53,4±2,1*	58,7±1,4
IgG (мг%)	1212±95	1111±54	1087±175	1173±54
IgA (мг%)	119±11**	214±16	168±23	215±9
IgM (мг%)	130±9,7	154±13	156±23	125±11
ЦИК	54,8±3,3*	15,0±2,3	42,3±1,8***	21,6±2,1

ВЫВОДЫ

1.У больных ОРВИ в острый период заболевания наблюдались лимфопения, угнетение клеточного звена иммунитета, снижение уровней CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, ФАН, рост эффекторных звеньев – CD8+ Т-клеток, ЕКК и IgG.

2. Благоприятное течение заболевания на фоне клинического улучшения у 60% больных на 8-10 сутки от начала ОРВИ сопровождалось нормализацией нарушенных звеньев иммунитета.

3. Неблагоприятное течение заболевания у 40% сопровождалось присоединением вирусно- бактериальной инфекции, характеризовалось лейкоцитозом, снижением относительного количества лимфоцитов, CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, ИРИ, ФАН, IgA, повышенным уровнем экспрессии CD8+ и CD95+ рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.Н., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. //Цитокины и воспаление. 2004, - т. 3, - №1, - с. 3-6.
2. Залялиева М.В. Методы оценки субпопуляций лимфоцитов периферической крови человека: Метод. Рекомендации. – Ташкент, - 2004, - 35 с.

3. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферона в профилактике и терапии.. //Лечащий врач. – 2013, - №9, - с. 78-84.
4. Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблема профилактики и лечения. //Инфекционные болезни. 2015, - №4 (13), - с. 25-34.
5. Понежаева Ж.В., Купченко А.Н. Грипп и иммунопрофилактика. //Инфекционные болезни. 2016, - т. 14, - №4, - с. 71-79.
6. Хаитов М.Р., Пинегин Б.В., Пащенков М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммунотропных средств. //Иммунология, 2020, - т. 41 (№2), - с. 107-112.
7. Шабельникова Е.Н., Сухоруков В.С., Ружицкая Е.А., Семенов А.В., Кушнарева М.В. Динамика активности персистирующих инфекций. // Лечащий врач. – 2018, №5, - с. 68-71.
8. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. // Иммунология, - 2018, - т. 39 (1), - с. 81-88.
9. Astrid A., Bosch T.M., Biesbrock G. et al. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. // PLOS Pathogens, - 2013, 9(1): 1-12.

УДК: 616-053.2:57.083.32

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РАЗВИТИИ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ НА СОВРЕМЕННОМ УРОВНЕ В СЫРЬДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ РУЗ

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С.^, Арипова Т.У.*, Исмаилова Э.Н.^, Исмаилова А.А.*, Собиров Д.Р.&
Гулистанский государственный университет,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз*,
Международный Центр Молекулярной аллергологии Министерства Инновационного развития Республики Узбекистан^,
Национальный детский медицинский центр&

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. *Сирдарё вилоятида болалар аллергологик хизматини ривожлантириш имкониятлари ва истиқболларини ўрганиш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *Профилактик чора-тадбирлар мақсадида болалар популяцияси ўртасида АК эпидемиологиясини ўрганишни баҳолаш учун ИСААК сўровномасига кўра 7-8 ва 13-14 ёшдаги астма ва ринит белгилари сўровномаси ишлатилган. Жами 283623 ёши 0 дан 18 ёшгача болалар бўлган. ИСААК сўровномалари вилоятнинг барча мактабларига нафас олиш йўллари аллергик касалликлари (АК) аломатлари бўлган болаларни сўроқ қилиш ва аниқлаш учун тарқатилди. Сўровда 1 ва 8 -синф ўқувчилари иштирок этишди.*

Тадқиқот натижалари ва муҳокама. *Олинган маълумотларга кўра, АКнинг ўсиши, яъни 0 ёшдан 14 ёшгача Сирдарё вилоятида шаҳар ва туманлар бўйича бронхиал астма билан касалланиш даражаси Гулистонда 18,9%, Гулистон туманида эса 2,9% ни ташкил этди. Поллиноз Гулистонда 44,57%, Сардоба туманида 2,17% кўпроқ учрайди ва Сайхунободда қайд этилмаган. Аллергик ринитга келсак, АР тез-тез Янгиерда 24,17% ва Ширинда энг паст фоиз 1,25% аниқланади. Бинобарин, ИСААК сўровномаси-*

SUMMARY

The aim of the study. *Study of opportunities and prospects in the development of children's allergological service in the Syrdarya region.*

Material and methods of research. *To evaluate the study of the epidemiology of AZ among the child population for the purpose of preventive measures, a questionnaire of asthma and rhinitis symptoms at the ages of 7-8 and 13-14 years was used according to the ISAAC questionnaire. A total of 283,623 children aged 0 to 18 years. And ISAAC questionnaires were distributed to all schools of the region for questioning and identifying children with symptoms of respiratory allergic diseases. Children of the 1st and 8th grades participated in the survey.*

The obtained research results and their discussion. *According to the data obtained, there is an increase in AZ, namely at the age of 0 to 14 years. In the Syrdarya region, by cities and districts, the highest incidence of bronchial asthma is observed in Gulistan, 18.9%, and the lowest in Gulistan, 2.9%. Pollinosis is more common in Gulistan 44.57%, and the lowest in Sardoba district 2.17%, and is not recorded in Saykhunobod. As for allergic rhinitis, AR is more often detected in Yangier 24.17%, and the lowest percentage in Shirin 1.25%. Consequently, according to the ISAAC questionnaire, symptoms of AS, such as BA*

га кўра, БА ва АР каби ас белгилари 46,97% болаларда аниқланган, шунинг учун биринчи синф ўқувчилари орасида 45,81% ва саккизинчи синф ўқувчилари орасида 49,18%.

Хулоса. *ИСААК сўровномасига мувофиқ эпидемиологик тадқиқотларни кенгайтириш керак. Айниқса, 13-14 ёшдаги болалар орасида аллергик касалликларнинг тарқалишини ошиш тенденцияси аниқланди. Молекуляр тадқиқотлар ўтказиш имконияти билан аллергик касалликларга чалинган болаларга ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни яхшилаш керак. Болалар аллергологик хизматини ривожлантириш истиқболлари клиник тадқиқотлар бўйича молекуляр тадқиқотлар ўтказиш технологияларини фаол жорий этиш билан боғлиқ.*

Калит сўзлар: *аллергик касалликлар, молекуляр диагностика, бронхиал астма, аллергик ринит.*

and AR were detected in 46.97% of children, so 45.81% among first graders and 49.18% among eighth graders.

Conclusions. *It is necessary to expand epidemiological studies according to the ISAAC questionnaire. The tendency to increase the prevalence of allergic diseases, especially among the children aged 13-14 years, has been revealed. It is necessary to improve specialized medical care for children with allergic diseases with the possibility of conducting molecular studies. The prospects for the development of the children's allergological service are associated with the active introduction of technologies for conducting molecular studies according to clinical studies.*

Keywords: *allergic diseases, molecular diagnostics, bronchial asthma, allergic rhinitis.*

Отечественный и международный опыт показал, что одной из наиболее актуальных проблем педиатрии становятся аллергические заболевания (АЗ) [1,5,8,10,11]. Это связано с их высокой распространенностью среди детского населения. Проведенные эпидемиологические исследования и анализ данных в последние годы свидетельствуют о том, что от 6 до 15% детского населения страдает бронхиальной астмой (БА) [3,4,8,9,12], распространенность аллергического ринита (АР) доходит до 32% [1,5,7,10,16], и атопического дерматита (АД) – более 10% у детей [5,7,10,14].

Из мировой практики известно, что основанием эпидемиологических исследований является программа ISAAC - это вопросник, состоящий из трех тематических блоков: первый блок состоит из 8 вопросов, который включает изучение симптомов астмы, и два других раздела (по 6-7 пунктов анкеты каждый) - посвящены проблеме АР и АД [1,2,6,7,10]. Этот инструмент служит для описания распространенности и тяжести симптомов БА, а также АР и АД, который предлагает использовать русифицированную версию стандартизированной программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC)» [1,13,13,14]. Понятно, что этот вариант является адаптатированной формой международного протокола «International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)» [1,3], и служит для изучения распространенности симптомов АЗ в двух возрастных группах (6-7 и 13-14 лет), что и является наиболее привлекательным и интересным.

Из данных литературы показано, что анализ эпидемиологических показателей с использованием анкетного метода исследования осуществляется на основании положительных ответов, считается достаточно трудоемким, так как требует большого количества выборочной совокупности [4,5,9,10,11].

Данное анкетирование позволяет изучить распространенность симптомов АЗ. Считается, что результаты анкетирования «в чистом виде» не могут отражать истинной ситуации по изучаемому вопросу и требуют дополнительного скрининга, так как ответы порой могут быть субъективными [10,12]. Следовательно, целью нашей работы станет изучение эффективности применения анкетирования клинических симптомов, в основном астмы и ринита среди детского населения с помощью стандартизированной программы ISAAC [5,7].

В большинстве стран мира, в том числе и в Узбекистане, аллергические заболевания среди детей занимают особое место и характеризуются высоким уровнем их распространенности. По результатам эпидемиологических исследований в среднем около 10% населения земного шара страдают различными формами аллергической патологии и в дальнейшем ожидается только рост числа этих заболеваний. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время более 5% взрослого населения планеты и 15% детского страдают аллергическими заболеваниями [1,4,9,10,12].

Следовательно, ISAAC – это всемирное исследование симптомов астмы, является важным шагом вперед в использовании популяционных различий в распространенности, чтобы получить новое представление о причинах астмы [7,16].

В связи с вышесказанным, и появившимися возможностями в нашей стране, появились перспективы развивать и создавать новые методологические подходы к внедрению в диагностику и лечение современных возможностей молекулярной аллергологии. В частности, речь идет о детях с респираторными аллергическими заболеваниями, которые нуждаются в молекулярной диагностике для определения белков аллергенов и назначения дальнейшей терапии.

К сожалению, данных по детской заболеваемости АЗ по Республике Узбекистан пока нет, и мы не можем оценить истинное состояние проблемы роста АЗ среди детского населения. Известно, что высокий удельный вес инвалидности у больных бронхиальной астмой, почти каждый 10-й ребенок имеет тяжелое течение заболевания, ограничивающее его социальную активность. Наряду с этим следует сказать, что существует серьезная озабоченность по поводу роста

распространенности бронхиальной астмы и аллергических заболеваний в РУз, что и отмечают наши коллеги аллергологи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2018 году подписано ПП по улучшению и развитию аллергологической службы в РУз. Так, в Республике Узбекистан в целях совершенствования Специализированной Аллергологической помощи, улучшения ее качества и доступности, внедрения передовых методов диагностики и лечения аллергических заболеваний, а также укрепления материально-технической базы и кадрового потенциала профильных медицинских учреждений подписано Постановление Президента РУз от 11.05.2018 г. № ПП-3715 «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний». На основании этих законодательств, и была начата работа по изучению распространенности респираторной аллергии в нашем регионе. Для более реального описания ситуации в Сырдарьинской области, нами были использованы отчетные данные Многопрофильной детской областной больницы Сырдарьинской области РУз (главный врач, к.м.н. Искандаров Ш.Т.).

Для оценки изучения эпидемиологии АЗ среди детского населения с целью проведения профилактических мероприятий использовано анкетирование симптомов астмы и ринита в возрасте 7-8 и 13-14 лет. По данным литературы показано, что для получения объективных данных программы ISAAC рамки были расширены путем введения дополнительного этапа обследования лиц, имевших респираторные симптомы [10,15]. Так, клиническая верификация диагноза проводилась по критериям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [1,5]. После анкетирования были выявлены дети с разными жалобы на респираторные явления, и был проведен медицинский осмотр с целью выявления каких - либо респираторных аллергических заболеваний. Далее была взята кровь у детей на молекулярные исследования.

Климат данной области является типично континентальный и засушливый с малым количеством осадков. В этом регионе расположены производственные промышленные фабрики и заводы.

Что касается медицинского обслуживания области, согласно официальным данным для детей с АЗ имеются 10 стационарных коек на область, в консультативной поликлинике на 1,0 ставку врач аллерголог – иммунолог. Для сравнения для взрослых также 10 стационарных коек, в консультативной поликлинике 1,0 ставка аллерголога – иммунолога. Численность детского населения в 3 городах, 8 районах. Численность детей от 0 до 18 лет составила: Гулистон – 29 838, Ширин – 6 284, Янгиер - 13 318, Оқолтин район – 18 250, Боёвут район – 42 100, Гулистон район – 24 270, Мирзаобод район – 25 000, Сайхунобод район – 28 682, Сардоба район – 23 141, Сирдарё район – 40 600, Ховос район – 32 140. Всего 283 623 детского населения в возрасте от 0 до 18 лет. Всем школам области были розданы вопросники по ИСААК для анкетирования и выявления детей с респираторными АЗ.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным официальной статистики, в мире отмечен рост заболеваемости сезонным аллергическим ринитом (поллиноз), вызываемым пыльцой растений. Мировая статистика говорит, что среди детей с аллергическим ринитом в возрасте от 0 до 14 лет за 10 лет заболеваемость увеличилась в 2,5 и более раза, а среди подростков — в 3,5 раза [2,5]. Такая же картина отмечается у подростков в возрасте 15 — 17 лет [5].

Видно, что в мире прогрессивно увеличивается и тяжесть заболевания [11,14]. Раньше считалось, что преобладали легкие формы заболевания, сегодня принято считать на основании медицинского осмотра, что детей с респираторными АЗ с тяжелым течением стало в 1,5 раза больше.

Так, анализ по изучению распространенности аллергическими заболеваниями в Сырьдарьинской области по городам и районам показал, что самая высокая встречаемость по бронхиальной астме наблюдается в г. Гулистане 18,9%, а самая низкая в районе Гулистан 2,9%. Поллиноз чаще встречается в г. Гулистан 44,57%, а самая низкая в Сардоба районе 2,17%, и не зафиксирована в Сайхунободе. Что касается аллергического ринита, то АР чаще выявлен в г. Янгиер 24,17%, и самый низкий процент в г. Ширин 1,25%.

Пищевая аллергия выявлена в г. Гулистан 31,03% и районе Сайхунобод 30,17%, самая низкая в районе Мирзаобод 1,72%.

Лекарственная аллергия выявлена чаще всего в районе Сырдарья 38,19%. Инсектная аллергия чаще выявлена в Ховос районе 47,37%, не выявлена в городах Янгиер, Ширин, в районах Гулистан, Сайхунобод и Сардоба.

Большинство случаев поллиноза у детей связано как с генетической предрасположенностью, так и с чрезмерным употреблением экзотических овощей и фруктов, имеющих антигенное сродство с пыльцевыми аллергенами, а также невозможностью выезда ребенка в регионы, где отсутствуют этиологически значимые растения [2,4]. С учетом этого нами проведен опросник, оказалось, что семейная предрасположенность выявлена в 32% случаев. Круглогодичный ринит был выявлен у 15% детей, причем, практически у всех наблюдалась повышенная гиперреактивность бронхов. Этот факт позволяет рассматривать аллергический ринит как фактор высокого риска развития бронхиальной астмы. Связь аллергического ринита с бронхиальной астмой отражена в международных документах, разработанных под эгидой ВОЗ, что диктует необходимость динамического наблюдения

за этими детьми и назначение профилактических и лечебных мероприятий, предупреждающих развитие у них бронхиальной астмы [3,6,10,11].

Данные по области показало достаточно высокий уровень распространении аллергических заболеваний среди детского возраста. Более того, по нашим данным согласно обращаемости в учреждение на 2020-2023 года, показано, что наблюдается выраженная тенденция в увеличению госпитализированных детей с обструктивным бронхитом, с повторными бронхитами, острой крапивницей, инсектной и лекарственной аллергией. Такая ситуация требует тщательной современной диагностики детей с бронхитами на наличие бронхиальной астмы. Так в этот период наблюдается тенденция к увеличению детей с БА и обструктивным бронхитом почти в 2 раза по сравнению с данными последних 5 лет до 2020 года.

Согласно данным по аллергическим заболеваниям у детей, проживающих в городах Сырдарьинской области выявлено свыше 10% заболеваемость на население по бронхиальной астме, поллинозам, круглогодичному аллергическому риниту, пищевой и лекарственной аллергии.

В городе Гулистан наблюдается самый высокий процент поллинозов, пищевой и лекарственной аллергии. В г. Янгиер наблюдается высокое выявление круглогодичного аллергического ринита.

По районам Сырдарьинской области выявлено свыше 10% аллергических заболеваний встречается в районе Ховос (инсектная аллергия, круглогодичный АР), в районе Сайхунобод (пищевая аллергия, круглогодичный АР), в районе Сырдарье (лекарственная аллергия), в районе Боёвут (БА, пищевая аллергия).

Следовательно, по данным вопросника ISAAC симптомы АЗ, таких как БА и АР выявлены у 46,97% детей, так 45,81% среди первоклассников и 49,18% среди восьмиклассников [4]. Также выявлена неодинаковая частота симптомов АЗ у школьников различных районов области. Так, наибольшая распространенность симптомов БА среди первоклассников наблюдалась в одном районе, среди восьмиклассников в других районах области. Из данных видно, что с наибольшей частотой регистрировались симптомы аллергического ринита у 31% школьников, при этом симптомы БА диагностированы у 14,8% обследованных детей. Следует отметить, что распространенность симптомов БА и АР была выше у учеников 8-го класса по сравнению с учениками 1-го класса, а дерматит атопический чаще выявлялся у детей 1-го класса. Отмечается увеличение частоты симптомов БА и АР, и тенденции к росту сочетанных форм аллергического ринита. Исходя из вышесказанного, мы понимаем, что частота АЗ растет, и появляется необходимость в диагностике аллергенов, в частности, молекулярных аллергенов среди детского школьного населения в области. Эти исследования легли в основу понимания причин и иммунопатогенеза, а также лечения и профилактики АЗ с использованием высокоэффективных препаратов для лечения респираторной аллергии, в том числе, бронхиальной астмы.

Таким образом, исходя из представленных данных по исследованию аллергических заболеваний среди детского населения, стоит обратить внимание на проведенные исследования с использованием международного вопросника ISAAC, согласно которому можно судить о высокой распространенности симптомов аллергии у среди школьников первого и восьмого классов Сырдарьинской области, в которых указано, что почти у половины детей встречаются АЗ вплоть до бронхиальной астмы. Доказано, что для эффективной профилактики необходимо еще также выявить таких детей и провести молекулярные исследования для диагностики причинного аллергена, вызывающего аллергическое воспаление. Таким образом, следует обратить внимание на региональные особенности аллергической заболеваемости в Сырьдарьинской области, также на экологические и генетические факторы. Впервые проведено комплексное исследование детской аллергической заболеваемости в данном регионе. Данная информация поможет нам оценить характер и течение аллергических заболеваний в детском возрасте. Уже доказано, что АЗ представляют собой не только серьезную медицинскую, но и социальную проблему. Кроме того, известно, что аллергопатология более распространена среди именно городского населения, а это, в свою очередь, требует адекватных организационных и управленческих решений, направленных на повышение доступности и качества медицинской помощи при данных заболеваниях.

ВЫВОДЫ

Необходимо расширение эпидемиологических исследований согласно вопроснику ИСААК. Выявлена тенденция к росту распространенности аллергических заболеваний, особенно среди детского населения в возрасте 13-14 лет. Необходимо улучшение специализированной медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями с возможностью проведения молекулярных исследований. Перспективы развития детской аллергологической службы связаны с активным внедрением технологий для проведения молекулярных исследований согласно клиническим исследованиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей: пособие для врачей (Адаптация программы «Международные исследование астмы и аллергии у детей («ISAAC») в России. М., 1999. 30 с.
2. ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [Internet]. The University of Auckland. New Zealand; 2012. Available from: http://isaac.auckland.ac.nz/.
3. Ognev VA. Epidemiology of asthma and allergies in children: po materialam mezhdunar programmy

po izucheniiu astmy i allergii u detei (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Kharkiv, Ukraine; 2015. 335 p. (In Russ.)
4. Katz Y., Goldberg M,R., Rajuan N. et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 3: 647-653.
5. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 636-645.
6. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. Allergy 2012; 67: 969-975.
7. Guan W., Zheng J., Gao Y. et al. Leukotriene D4 and metha-choline bronchial provocation tests for identifying leukotrie-neresponsiveness subtypes. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 332-338.
8. Baldo B.A. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. Oncoimmunol 2013; 2: 10: 26333.
9. Dreyfus D.H. Herpes virus infection and the microbiome. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1278-1286.
10. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). Clin Exp Allergy 1999; 29: 896-904.
11. Silverberg J.I., Joks R., Durkin H.G. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. Allergy 2014; 69: 95-103.
12. Deckert S., Kopkow C., Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. Allergy 2014; 69: 37-45.
13. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. Allergy 2014; 69: 56-61.
14. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. Allergy 2014; 69: 46-55.
15. Simons E, To T., Moineddin R. et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 2: 201-207.
16. Hong D.I., Dioun A.F. Indications, protocols, and outcomes of drug desensitizations for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014; 2: 1: 13-19.

УДК: 57.085.23

БАЗОВЫЕ ПОДХОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ТЕХОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ДЛЯ КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА

Каримова Ф.А.[2], Акрамова М.Б.[1], Арипова Т.У.[2], Хегай Т.Р.[1,2]
[1]Научно-производственная компания «ROSSA»,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Odam fibroblast hujayralarining liniyalari yetuk donor teri biopsiyasidan olingan. Biotibbiy hujayraviy mahsulotni ishlab chiqarishni nazorat qilishning zarur bo'lgan minimal mezonlari o'rnatilgan. Mahsulotning xavfsizligini ta'minlash maqsadida ushbu talablarga ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida rioya qilinishi shart.

Kalit so'zlar: *dermal fibroblastlar, mikrobiologik monitoring, sterillik, endotoksinlar, yuzaki antigenlar, kariotip.*

SUMMARY

Human fibroblast cell lines were obtained from adult donor skin biopsies. The minimum necessary criteria for quality control of the manufacturing process of a biomedical cell product have been established. These requirements must be strictly observed during the entire production period to guarantee the safety of the product.

Keywords: *dermal fibroblasts, microbiological monitoring, sterility, endotoxins, surface antigens, karyotype.*

Научный прогресс в биотехнологии привел к разработке клеточных продуктов для передовой терапии, где в качестве главного терапевтического агента выступают клетки. Активно развивающаяся инновационная область биомедицины открывает новые горизонты и возможности в лечении различных органоспецифических или системных дегенеративных и воспалительных заболеваний организма человека. Спектр потенциальных заболеваний, подлежащих терапии передовыми продуктами, обширный: от восстановления кожных покровов, хрящей до таргетного лечения онкологических, сердечных и прочих тяжелых состояний.

Ведущую роль в качестве клеточного компонента в разработках биомедицинского продукта занимают мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Повышенный интерес к данному виду клеток вызван рядом причин: мультипотентность, биодоступность,

легко поддаются выделению и экспансии in vitro, обладают высокой пластичностью для дифференцировки, не экспрессируют на поверхности основного комплекса гистосовместимости класса II, что потенциально не вызовет отторжения. Кроме того, МСК обладают репаративными и иммуномодулирующими свойствами [10].

При запуске производственного процесса биомедицинского продукта, необходимо разработать критерии контроля качества, которые должны быть запротоколированы и гарантировать, что каждый клеточный продукт соответствует показателям, указанным в протоколе. Таким образом, протокол безопасности клеточного биомедицинского продукта для трансплантации человеку должен включать в себя следующий минимум: скрининг доноров; микробиологический мониторинг; жизнеспособность; доказывать аутентичность клеток; генетическую стабильность. Кроме того, оценке подлежат помещение и персонал [11].

В связи с вышесказанным, целью текущего исследования была разработка паспорта безопасности и контроля качества производства, включающего в себя микробиологические методики контроля качества клеточного продукта на всех этапах ведения производства: выявление загрязнения бактериями, грибами, микоплазмой, определение бактериального эндотоксина, начиная с исходного биологического образца, расходных материалов, реактивов и заканчивая выходом клеточного продукта, а также определение подлинности клеточной линии и цитогенетическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базах отдела клеточных технологий, отдела контроля качества биотехнологической компании «ROSSA», которая сертифицирована по требованиям международных стандартов ISO 9001:2015, ISO 13485:2016, и лаборатории «Геномно-клеточных технологий» Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Забор и культивирование

Клетки фибробластов выделяли из биопсии ткани кожи, взятую в стационарных условиях при помощи панчей. Все доноры подписывали информационное согласие и проходили анализы на отсутствие вируса иммунодефицита человека (HIV), вируса гепатита В и С (HBV, HCV), RW. Реагенты и расходные материалы, применяемые для выделения и культивации, были проанализированы на предмет стерильности.

Клетки из ткани кожи выделяли миграционным методом. Первым этапом отделяли дерму от эпидермы с помощью смеси энзимов Collagenase I type (Sigma-Aldrich) и Dispase II (Roche). Вторым этапом помещали кусочки дермы в чашку Петри (TPP Techno Plastic Products AG) и покрывали предметным стеклом. В качестве питательной среды использовали α-MEM (modification of Minimum Essential Medium), 20% фетальную бычью сыворотку и 1% 200мМ L-Glutamine (Sigma-Aldrich). Культивировали при температурном режиме 37°C, 95% влажности и уровне CO2 газа 5%. Субкультивацию производили при достижении конфлюэнтного слоя 80-90%. Для поднятия клеток с подложки использовали 0,25% Tripsin-EDTA (Sigma-Aldrich). При расширении клеток среду меняли каждые 3 дня, согласно протоколу к питательной среде. В эксперименте участвовали 4 клеточных линии человека, полученные из кожи взрослых доноров, которым присвоили идентификационные номера AA0001, AA0002, AA0003, AA0004. Все анализы характеристик клеточных линий проводили на шестом пассаже.

Микробиологический мониторинг производственного процесса

Производственная среда состояла из зоны «А» - ламинарный шкаф II класса защиты и самого помещения – зоны «В». Классификация зон соответствует правилам GMP EC 2019. Программа контроля окружающей среды включала в себя: а) контроль микробной контаминации производственной среды – поверхности, оборудования, воздуха; б) контроль микробной контаминации технологической одежды и рук персонала.

Смывы производили, используя стерильные свабы (ROSSA), которые смачивали в стерильной воде, площадь смыва поверхности составляла 25-100 см2, площадь смыва с технологической одежды 25 см2 с каждого предплечья, плюс брали смывы перчаток каждого сотрудника, задействованного в процессе. Забор воздуха производили седиментационным методом, расставляя открытые чашки Петри с питательными средами в критических точках.

Забор смывов с поверхностей оборудования, технологической одежды, рук персонала, а также взятие образцов воздуха проводили при каждой работе в асептической зоне классов «А» и «В». В качестве питательной среды использовали питательный агар (HiMedia) для выявления бактериальной контаминации и агар Сабуро (Carl Roth) для выявления грибов и дрожжей (по ГФ 11 изд., вып. 2). После отбора проб, инкубировали чашки в термостате при температурном режиме 30 - 35 °C в течение 48 часов и 20 - 25 °C в течение 72 часов соответственно. Перед использованием оборудование (термостат) и питательные среды проходили валидацию на соответствие требованиям. Для сред подтверждали стерильность при помощи выдержки в термостате при температуре 30-35°C с временным отрезком в 24 часа и ростовые качества, используя тест-штаммы: Bacillus subtilts ATCC 6633, Bacillus ATCC 10702, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027, Staphylococcus aureus ATCC 6538-P, Candida albicans ATCC 885-653. Непрошедшие испытание чашки Петри с средой отбраковывались. Термостаты проходили ежедневную проверку работоспособности при помощи внешнего устройства регистрации данных с помощью логгера (Elitech). Интерпретацию результатов осуществляли,

согласно рекомендуемым предельным значениям микробного загрязнения чистых зон, правилами GMP ЕС 2019 Приложение 1 (табл. №1). В случае несоответствия окружающей среды производства нормам проводились корректирующие действия [1,2,3,4,6].

Таблица 1

Предельные значения микробного загрязнения

Зона	Рекомендуемые предельные значения микробного загрязнения	
	Седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ/4 ч	Поверхность, оборудование, персонал (перчатки), спецодежда, КОЕ/100 см²/перчатки
A	<1	<1
B	5	2

Анализ определения стерильности

Тест проводили методом прямого посева в питательную микробиологическую среду 1 мл супернатанта - в случае промежуточного контроля, или 100 мкл финальной суспензии. Объем материала для проверки должен составлять не более 1% от общего объема исходного продукта, если общий объем составляет более 10 мл; если от 1 мл до 10 мл, то 100 мкл. Соотношение микробиологической питательной среды и материала для мониторинга рассчитывали из расчета в 10 раз больше (табл. №2). В качестве микробиологических питательных сред использовали тиогликолевую (ФБУН Государственного Научного Центра Прикладной Микробиологии и Биотехнологии, Россия) и Сабуро (Carl Roth, Германия). Инкубацию посевов исследуемых проб производили при температуре 300С - 350С и 200С - 250С соответственно [2,9]. Перед использованием среды проходили контроль соответствия вышеописанным способом.

Таблица 2

Количество испытуемого образца для посева в зависимости от объема содержимого единиц (готовая биотехнологическая продукция)

Объём содержимого одной единицы, мл	Объем испытуемого образца, мл	Объем питательной среды
Менее 1	Весь объем	В 10 раз больше объема образца для посева
1-4	1	
5-19	2	
20-100	2-4	
Более 100*	10	

*Если объем содержимого превышает 100 мл, предпочтительно использовать метод мембранной фильтрации.

Анализ на присутствие контаминации эндотоксинами

Анализ на присутствие эндотоксинов был проведен методом LAL (Limulus Amebocyte Lysate)-теста (Charles River Laboratories). Для этой цели было проанализировано 1000 мкл готовой клеточной продукции. Для проведения анализа была выбрана схема проведения анализа «Мешающие факторы». Приготовлены стандартные растворы не менее, чем четырех концентраций, эквивалентных 2λ, 1,0 λ, 0,5λ, 0,25λ путем разбавления исходного стандартного раствора водой для LAL-теста.

В каждой из пробирок смешивали раствор лизата с равным объемом одного из стандартных растворов (по 0,1 мл каждого). Реакционные смеси аккуратно перемешивали и инкубировали при температуре (37+1)° С в течение 60+2 мин, избегая вибрации. По истечении указанного срока визуально были зарегистрированы результаты анализа. Анализ считается достоверным, когда и отрицательный, и положительный контроль подтверждается в обоих повторностях [5,12].

Выявление микоплазменной контаминации

Клеточная линия культивировалась 2-3 дня. По достижении высокой плотности культуры 80-90% проводили анализ на выявление микоплазменной контаминации. Из трехдневной среды отбирали 1 мл, подвергали центрифугированию для осаждения клеток и клеточного дебриса, отбирали супернатант и повторно центрифугировали. Дальнейшую работу проводили с осадком, к которому добавили фосфатно-солевой буфер. Затем прогревали 10 мин при температуре 95°С с целью инактивации ДНКазы во избежание деградации ДНК микоплазмы.

Экстракцию геномной ДНК проводили с использованием комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК («РИБО-преп» ИЛС). В качестве набора для выявления контаминации культуры микоплазмой использовали Myco Real-Time (Евроген). ДНК амплифицировали методом ПЦР-РВ. В качестве устройства для ПЦР использовался термоциклер qTower (Analytik Jena, Германия).

Для подтверждения подлинности клеточной линии определяли наличие поверхностных маркеров используя метод проточной цитометрии. Экспрессию поверхностных антигенов определяли моноклональными антителами с флуорохромами CD90, CD73, CD105, CD34, CD45 (Beckman Coulter). Иммунофенотипирование клеточной линии проводили на шестом пассаже, клетки снимали с подложки используя раствор Trypsin-EDTA 0,25%. Из полученной суспензии клеток в ростовой среде 5млн/мл отби-

рали 100 мкл и добавляли по 10 мкл моноклональных антител. Полученную смесь вортексировали и инкубировали в темном месте при комнатной температуре в течении 20 минут. Далее образец отмывали сбалансированным солевым раствором (фосфатно-солевой буфер (PBS)) и центрифугировали. Удалив надосадочную часть, доводили конечный объем клеточной суспензии фосфатно-солевым раствором до 500 мкл. Анализ проводили с помощью цитометра Dx-FLEX (Beckman Coulter).

Таблица 3

Проведение анализа «Мешающие факторы»

Раствор	Концентрация эндотоксина/ Раствор, к которому добавляют эндотоксин	Растворитель	Фактор разведения	Конечная концентрация эндотоксина в испытуемом растворе	Количество повторностей
A	0 / Испытуемый раствор		-	-	4
B	2 λ / Испытуемый раствор	Испытуемый раствор	1 2 4 8	2 λ 1 λ 0,5 λ 0,25 λ	4 4 4 4
C	2 λ / Вода для ЛАЛ-теста	Вода для ЛАЛ-теста	1 2 4 8	2 λ 1 λ 0,5 λ 0,25 λ	2 2 2 2
D	0 /Вода для ЛАЛ-теста	-	-	-	2

Цитогенетическое исследование

Анализ кариотипирования проводили на шестом пассаже, клеточную линию доводили до слияния монослоя 80 – 90%. За два часа до снятия культуры с подложки вносили колхицин 0,1 мкг/мл (ПанЭко). Диссоциацию клеток проводили вышеописанным методом. Собранные клетки инкубировали в гипотоническом растворе KCl 0,075 M (Sigma). Фиксацию клеток проводили смесью метанола с уксусной кислотой. Окрашивание клеток осуществлялось по Романовскому-Гимза.

Проанализировано 30 метафазных пластинок. Анализ выполнен с помощью микроскопа AXIO Scope.A1. (Zeiss) с системой автоматического кариотипирования VideoTesT-Karyo 3.1. Идентификацию хромосом проводили в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры ISCN 2016.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе культивации были получены культуры клеток, с помощью которых была проведена разработка паспорта безопасности клеточных линий и протокола контроля качества производственного процесса.

Микробиологический мониторинг производственного процесса

Асептический производственный процесс является альтернативой для производства клеточных линий/продуктов, которые не могут подвергаться действию высоких температур и обеспечивать себе стерильность. Кроме того, метод тестирования на стерильность требует четырнадцатидневного периода для выхода результатов, а жизнеспособность клеточного продукта варьирует в течение нескольких часов и в настоящее время вводится без конечного результата анализа. В связи с вышеописанным, нами была разработана и внедрена в производство программа мониторинга окружающей производственной среды, которая служит гарантом стерильности клеточных линий/продукта.

Расположение точек отбора проб (смывы с поверхностей и забор воздуха) нами было рассчитано исходя из площади помещения, мест наибольшего скопления людей, и следовательно, точек с большей вероятностью загрязнения бактериями и грибами. Также учитывалось место, где непосредственно выполнялась асептическая работа с клеточными продуктами/линиями.

Результаты мониторинга окружающей среды и персонала во время производственного процесса соответствовали рекомендуемым нормативам по микробному загрязнению. Эффективность поддержания асептических условий необходимо регулярно подвергать оценке для гарантии качества клеточного продукта. Данная мера необходима также для своевременного обнаружения очагов риска контаминации и вовремя предпринятых корректирующих мер.

Анализ определения стерильности

Тестирование клеточного продукта или клеточной линии на стерильность является одним из основных и важных критериев обеспечения безопасности продукта перед введением пациенту, либо банкированием. Нами был разработан алгоритм периодичности проведения вышеупомянутого анализа. Таким образом, раз в неделю для каждого клеточного продукта/линии в процессе производства (выделение, экспансии) забиралась питательная среда, либо клеточная суспензия конечного клеточного продукта.

Проведенный нами анализ готовой клеточной продукции на наличие контаминации микроорганизмами методом прямого посева на среды Тиогликолевая среда и среда Сабуро показал, что по истечению 14 дней инкубации при соответствующих температурах (Тиогликолевая среда 370С, среда Сабуро 220С) не было выявлено роста микроогранизмов. Это доказывает стерильность выпускаемой продукции.

Анализ на присутствие контаминации эндотоксинами

Контаминация эндотоксинами клеточных продуктов является серьезной проблемой для биотехнологической/фармацевтической промышленности, поскольку эндотоксины в продукции на основе клеток делают их непригодными для использования.

Более того, во многих экспериментах с клеточными культурами было показано, что эндотоксины влияют на рост и функционирование клеток, а также являются источником значительной вариабельности. Это особенно актуально при использовании клеток, которые, как известно, чувствительны к низким уровням эндотоксинов, обычно присутствующим в системах клеточных культур [8].

В результате проведения анализа на наличие контаминации эндотоксинами клеточной продукции с использованием метода LAL-тест было выявлено, что продукция является свободной от эндотоксинов и их концентрация не превышает положенных 0,25 Еэ/мл.

Выявление микоплазменной контаминации

В связи с широким распространением микоплазмы в природе, высока вероятность загрязнить данным микроорганизмом как сам конечный клеточный продукт/линию, так и комплектующие всего процесса. Заражение микоплазмой может приводить к изменению физико-химических свойств клеток, что влечет за собой производство небезопасного клеточного продукта, а также затраты производителя. Таким образом, проведение анализа на наличие микоплазменной контаминации является одним из первостепенных требований регулирующих органов по всему миру.

В результате анализа клеточной продукции на наличие контаминации микоплазмой с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени не было выявлено ДНК, принадлежащей классу Mollicutes.

Подтверждение подлинности клеточной линии

Для подтверждения статуса МСК для полученных клеточных линий дермальных фибробластов нами были проведены анализы с помощью проточной цитометрии на наличие поверхностных маркеров характерных МСК. Результаты анализов соответствовали критериям Международного общества клеточной терапии, где регистрируется наличие экспрессии поверхностных антигенов CD90, CD73, CD105 и отсутствие экспрессии поверхностных антигенов CD34, CD45 [3]. Таким образом, в нашем исследовании экспрессия поверхностных маркеров в клетках составила: CD90=99,76%; CD73=98,38%; CD105=99,70%, CD34=0,11%; CD45=0,26%.

Цитогенетическое исследование

Результаты исследования показали, что клеточная линия имеет нормальный кариотип 46, XX. Не было выявлено клональных изменений (количественных и качественных).

Подводя итоги нашего исследования, следует отметить важность паспортизации биомедицинского клеточного продукта. Из-за долгой экспансии клеточных линий возрастает вероятность контаминации патогенными и химическими агентами, которые влияют на качество и безопасность культивируемой культуры клеток. Кроме того, клеточный компонент должен быть жизнеспособным при введении продукта, чтобы поддерживать свою функциональную нагрузку. В связи с вышесказанным, становится острой необходимостью проведение анализа риска микробиологической контаминации, генетической стабильности и аутентичности клеточных линий для разработки методики контроля качества передового продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов: Методические рекомендации МУ 44-116. - М., 1997
2. Государственная фармакопея, одиннадцатое издание, выпуск 2, Москава «Медицина» 1990
3. Контроль микробной контаминации. Методические указания МУ 42-51-9-93, МУ 42-51-14-93, МУ 42-51-15-93, Москва, 1993г.
4. Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические рекомендации. МУК 4.2.734-99, Москва, 1999г.
5. ОФС 42 Уз – 0001 – 1010 – 2020 «Бактериальные эндотоксины» // Государственная Фармакопея Республики Узбекистан URL: https://www.uzpharm-control.uz/ru/state-pharmacopoeia (дата обращения: 30.08.2023).
6. Приложение 1. Правила GMP ЕС 2019 (Производство стерильных лекарственных средств)
7. Dominici M, Blanc K Le, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, Deans RJ, Keating A, Prockop DJ and Horwitz EM. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy Vol. 8, No. 4, p. 315-317 (2006)
8. Endotoxins and Cell Culture // URL: https://www.corning.com/catalog/cls/documents/application-notes/TC-305.pdf (дата обращения: 30.08.2023).
9. European pharmacopoeia 8.0, 2.6.27. Microbiological control of cellular products, 01/2011:20627
10. Guadix J.A., Zugaza J.L., Gálvez-Martín P. Characteristics, applications and prospects of mesenchymal stem cells in cell therapy. Medicina Clinica. 2017, p. 408–414.
11. Guidance Document for Cell, Tissue and Organ Establishments - Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation // URL: https://

www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/regulatory-initiatives/cells-tissues-organs/guidance-document-safety-human-cells-tissues-organs-transplantation/document.html https://gmpua.com/Validation/Method/LAL/EUPHARMACOPOEIA.pdf

12. LAL Test Reagents & Accessories // Charles River Laboratories URL: https://www.criver.com/products-services/qc-microbial-solutions/endotoxin-testing/lal-reagents-accessories?region=3681 (дата обращения: 30.08.2023).

УДК :616.34-002:612.017.1:616.276

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Мирзаев Б.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақолада ичакнинг яллиғланиш касалликлари бўлган беморларда биологик терапия препаратларини қўллаш бўйича умумий маълумотлар, ичакнинг ҳужайравий ва гуморал иммунитети алоқаларини фаоллаштиришнинг патогенетик механизмлари, биологик терапия препаратларини қўллаш нуқталари келтирилган.

***Калит сўзлар:** ичак, яллиғланиш касалликлари, биологик терапия, ҳужайра ва гуморал иммунитет, инфлихимаб, адалимумаб, ведолизумаб, сертолизумаб.*

SUMMARY

The article presents overview data on the use of biological therapy drugs in patients with inflammatory bowel diseases, pathogenetic mechanisms of activation of the links of cellular and humoral immunity of the intestine, points of application of biological therapy drugs.

***Keywords:** inflammatory bowel diseases, biological therapy, cellular and humoral immunity, infliximab, adalimumab, vedolizumab, certolizumab.*

Проблемы лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является одним из краеугольных камней современной гастроэнтерологии. Наряду с такими известными методами терапии как применение препаратов группы 5-аминосалицилатов, цитостатическая и гормональная терапия, в последние году отмечается неуклонный рост количества пациентов, у которых удается добиться стойкой клинической ремиссии при использовании различных вариантов биологической терапии. Так как в настоящее время, подходы к терапии в любой сфере медицины становятся более персонифицированными, использование биологической терапии при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК) являются основой данного подхода.

Основной механизм эффективности любой терапии ВЗК это воздействие на звенья иммунной системы желудочно-кишечного тракта, с целью подавления ее воспалительной активности. Поэтому ранее в основном в клинической практике использовали препараты иммуносупрессоры и противоспалительные, длительный прием гормонов, цитостатиков, часто приводил к тяжелым осложнениям. Например, на фоне приема глюкокортикостероидов наблюдалось развитие синдрома Иценко-Кушинга, вторичного сахарного диабета, при использовании цитостатиков приходилось постоянно следить за показателями общего анализа крови (гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты) и во время лечить возникшие лекарственные цитопении. Все это ухудшает приверженность пациента к терапии, формирует негативизм к проводимой терапии, использование биологической терапии у пациентов с ВЗК чаще всего сопровождается меньшим количеством побочных реакций и позволяет добиваться успешного комплаенса с стороны пациента и достигать результативности терапии.

Особенности функционирование иммунологической системы желудочно-кишечного тракта и точки приложения биологической терапии.

Кишечник человека представляет собой один из важных элементов иммунологической защиты организма. В кишечнике расположенного большое количество иммунных клеток, которые способны различать безвредные пищевые вещества и молекулы, а также реагировать на токсины и антигены различной этиологии. Для эффективной защиты от чужеродных веществ в кишечнике активно взаимодействуют клетки врожденного и приобретенного иммунитета [14].

К врождённому иммунитету кишечника относятся клетки миелоидного ростка (нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки, макрофаги) врожденные клетки лимфоидной системы, они первыми реа-

гируют на чужеродные молекулы. К приобретенным иммунным реакциям в кишечнике относится звенья гуморального иммунитета, которые реализуются через активность В-лимфоцитов и синтез секреторного иммуноглобулина А, а также звенья клеточного иммунитета, которые активируются при участии Т-клеток, в основном это (CD4-клетки (хелперы), CD8 клетки, которые обладают прямым цитотоксичным действием, в результате Т-лимфоциты и их подклассы (Th1, Th2 Th9, Th11, Th17и др) способны синтезировать целый ряд цитокинов, обладающих как провоспалительной так и противоспалительной активностью [11].

Биологическая терапия при ВЗК, направлена на ингибирование определённых провоспалительных интерлейкинов. Известно, что при активизации клеточного иммунитета при ВЗК, Th1 активно секретируют преимущественно интерферон гамма (γ-ИНФ), фактор некроза опухоли (ФНО), провоспалительный интерлейкин (ИЛ) 2 и 12. Клетки Th2 индуцируют синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [10]. Клетки Th-17 представляют собой линию Т-хелперов, играющих важную роль в регуляции воспалительного процесса и, по-видимому, играют ведущую роль в аутоиммуных реакциях. Th-17 секретирует ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 и колонистимулирующие факторы [17], а также другие провоспалительные агенты: γ-ИНФ, ФНО, α-ИНФ, ИЛ-10, ИЛ-23, при этом, следует отметить, что мутации в ИЛ-23 могут способствовать развитию ВЗК [5, 9, 16].

Таким образом, использование препаратов генно-инженерной терапии в лечение больных с ВЗК является наиболее перспективным методом. Главные отличия от «классической терапии» это хорошая переносимость препаратов, профиль безопасности, отсутствие целого спектра осложнений, которые характерны для других видов терапии.

В настоящее время в России для лечения пациентов с ВЗК используют следующие классы биологической терапии: ингибиторы α-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертулизумаб пэгол, голимумаб; антиинтегрины (ведолизумаб); ингибиторы ИЛ12/23 (устекинумаб); ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб) [20,21]. Рассмотрим варианты иммунологической терапии у больных с ВЗК. Первый класс препаратов это ингибиторы α-ФНО. Первым препаратом, который был официально разрешен для использования у больных с ВЗК - инфликсимаб.

Инфликсимаб представляет собой очищенный, полученный из рекомбинантной ДНК химерный белок моноклонального антитела IgG, который содержит как мышиные, так и человеческие компоненты, ингибируют α-ФНО. [3]. ингибирование α-ФНО останавливает каскад воспалительной реакции, что приводит к улучшению состояния при БК и ЯК. Период полувыведения у взрослых составляет от 7 до 12 дней. Инфликсимаб обладает высоким сродством к α-ФНО и не ингибирует β-ФНО. ФНО-альфа отвечает за ряд физиологических реакций, включая индукцию провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 и ИЛ-6), усиление высвобождения молекул адгезии и усиление миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов в окружающие ткани (через увеличение количества эндотелиальных клеток) [19]. За время наблюдения за пациента, выявлено, что на инфликсимаб в организме могут образовываться антитела, что приводит к «ускользанию ответа» и необходимости либо смены препараты, либо использованию цитостатиков в комплексной терапии [2].

Адалимумаб является полностью человеческим, высокоаффинным, рекомбинантным ммуноглобулином G (IgG) моноклональным антителом против α-ФНО. Он ингибирует связывание α-ФНО (как растворимого, так и связанного с мембраной) с его рецептором. Адалимумаб идентичен по структуре и функциям природному IgG1 человека и, таким образом, обладает высокой селективностью в отношении α-ФНО и низким иммуногенным потенциалом [4]. Удобством использования адалимумаба является возможность самостоятельно применения пациентом данного препарата. Цертулизумаб пэгол является антагонистом α-ФНО, одобренным для лечения ВЗК средней и тяжелой степени, при которой традиционная терапия неэффективна. Это антигенсвязывающий фрагмент (Fab') части антитела иммуноглобулина G, присоединенный к фрагменту полиэтиленгликоля. Во 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 3 цертолизумаб пегол эффективнее вызывал клинический ответ по сравнению с плацебо. Цертолизумаб пегол также можно вводить самостоятельно [15].

Голимумаб классифицируется как человеческое моноклональное антитело, блокирующее α-ФНО, механизм действия препарата это связывание растворимых и трансмембранных структур α-ФНО человека и блокирования его связывания с рецепторами α-ФНО. Профилактика также препятствует биологической активности α-ФНО, провоспалительного белка цитокина, который играет роль в воспалении, аутоиммунитете и злокачественных новообразованиях. Основное показание к приему это ЯК у взрослых пациентов от умеренной до тяжелой степени, не достигших адекватного ответа на предыдущую терапию, или у пациентов, нуждающихся в продолжающемся лечении стероидами [7].

Таким образом, ингибиторы α-ФНО это наиболее распространенная и изученная группа препаратов биологической терапии у пациентов с ВЗК, благодаря которым удается стабилизировать состояние пациента, добиться устйчивой клинико-лабораторной ремиссии. Однако, учитывая механизмы действия данных препаратов, перед назначением, необходимо тщательно обследовать пациента с целью исключения определенных инфекционных заболеваний (туберкулез) и вирусных инфекции (гепатит В) так как длительное применение ингибиторов α-ФНО увели-

чивает риски возникновения инфекций.

Антиинтегрин (ведолизумаб) - гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G1, которое связывается исключительно с интегрином лимфоцитов α4 β7. Ведулизумаб применяют для лечения взрослых пациентов с активным ЯК средней и тяжелой степени или БК. Механизм действия ведолизумаба отличается от механизма действия других биологических препаратов для лечения ВЗК. Связываясь специфически с α4 β7, ведолизумаб ингибирует взаимодействие α 4 β7-экспрессирующие клетки, в частности Т-лимфоциты памяти, с молекулой адгезии клеток слизистой оболочки кишки, тем самым блокируя инфильтрацию этих клеток в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и связанную с кишечником лимфоидную ткань и подавляя воспаление кишечника [12]. Ведолизумаб принципиально новый препарат с отличным от ингибиторов α-ФНО действием.

Устекинумаб — относится к классу моноклональных антител. Устекинумаб опосредует Т-клеточный ответ организма, действуя как анта онист интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерлейкина-2: (ИЛ-23). ИЛ-12 и ИЛ-23 представляют собой цитокины, которые модулируют функцию лимфоцитов и участвуют в патогенезе ВЗК [13]. ИЛ-12 представляет собой цитокин, продуцируемый антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги, участвующие в развитии клеток Th1, которые секретируют гамма-интерферон. ИЛ-23 - провоспалительный цитокин, преимущественно продуцируемый дендритными клетками, моноцитами и макрофагами, который вызывает дифференцировку и активацию Th17. Оба цитокина имеют общую субъединицу p40. Будучи человеческим моноклональным антителом IgG1, устекинумаб блокирует субъединицу p40, и это антагонистическое действие предотвращает взаимодействие цитокина с рецептором ИЛ-12Rβ1. Рецептор ИЛ-12Rβ1 находится на поверхности NK-клеток и Т-клеток. При этом устекинумаб может ингибировать передачу сигналов, активацию и продукцию цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, что приводит к подавлению иммунной системы [6].

Тофацитиниб (ингибитор янус-киназ) Янус-киназы являются фосфотрансферазами, и взаимодействие рецепторов с цитокинами активирует их ферментативную функцию. Ингибиторы янус-киназы представляют собой новую стратегию лечения иммунных и воспалительных заболеваний, в том числе и ВЗК. Тофацитиниб представляет собой целевую синтетическую малую молекулу, которая является пероральным ингибитором янус-киназ (JAK). Действие тофацитиниба на ферменты нерецепторной тирозинкиназы JAK более предпочтительно, чем на ферменты JAK-1 и JAK-3 [8]. Механизм действия тофацитиниба заключается в ингибировании внутриклеточных цитоплазматических нерецепторных тирозинкиназных ферментов JAK, которые участвуют в адаптивных и врожденных иммунных реакциях в процессе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний (IMID). Янус-киназы относятся к четырем подтипам тирозинкиназы (JAK). Подобно другим ингибиторам JAK, тофацитиниб блокирует фосфорилирование и внутриклеточную активацию преобразователей сигналов и активаторов транскрипции, дополнительно уменьшая их воспалительные эффекты. Тофацитиниб показан при ЯК взрослым пациентам с активным заболеванием средней или тяжелой степени, у которых не было продемонстрировано адекватного ответа на блокаторы α-ФНО или непереносимости терапии [1]. Препарат выпускается в таблетированной форме, что очень удобно для самостоятельного приема пациентом.

Проанализировав основные группы биологической терапии, можно сделать следующие выводы. Биологическая терапия является надежным и эффективным методом лечения ВЗК. Выбор препарата зависит от тяжести состояния пациента, анамнестических данных (проводимая ранее терапия, количество рецидивов ВЗК, наличие гормонорезистентности, эффект ускользания терапии при приеме генно-инженерных препаратов). В основном биологическая терапия назначается пациента с средним и тяжелым течением ВЗК, а также при наличии внекишечных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.А., Козлов И.Г., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Губонина И.В., Лищинская А.А., Тарасова Л.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шифрин О.С.3, Щукина О.Б. Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.)// Альманах клинической медицины. 2021; 49 (7): 485–495. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-060
2. Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Кирова М.В., Орлова Н.В., Парфенов А.И., Болдырева О.Н. Оптимизация биологической терапии у больной язвенным колитом // Клиническая практика. - 2015. - Т. 6. - №2. - С. 15-23.
3. Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y, Fukawa K, Esaki M, Niina Y, Ogino H. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature.// World J Gastrointest Pathophysiol. 2015 Nov 15;6(4):219-27. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.219. PMID: 26600980; PMCID: PMC4644886.
4. Asgharpour A, Cheng J, Bickston SJ. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial.// Clin Exp Gastroenterol. 2013 Aug 30;6:153-60. doi: 10.2147/CEG.S35163. PMID: 24039442;

PMCID: PMC3770493.
5. Baldassano RN, Bradfield JP, Monos DS, et al. Association of variants of the interleukin-23 receptor gene with susceptibility to pediatric Crohn's disease. //Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:972.
6. Colquhoun M, Kemp AK. Ustekinumab. 2022 Jan 19.// In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 34033407.
7. Cunningham G, Samaan MA, Irving PM. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. //Therap Adv Gastroenterol. 2019 Jan 28;12:1756284818821266. doi: 10.1177/1756284818821266. PMID: 30728858; PMCID: PMC6351715.
8. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9. PMID: 29139090.
9. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.// Science 2006; 314:1461.
10. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, Terdiman JP; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease.// Gastroenterology. 2021 Jun;160(7):2496-2508. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.022. PMID: 34051983; PMCID: PMC8988893.
11. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine.// Nature 2012; 483:345.
12. Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, Danese S, Colombel JF, Smyth M, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Sands BE, Sans M, Fox I. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease.// J Crohns Colitis. 2017 Aug 1;11(8):921-929. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx021. Erratum in: J Crohns Colitis. 2018 Mar 28;12(4):510. PMID: 28333288.
13. Schurich A, Raine C, Morris V, Ciurtin C. The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. //Rheumatology (Oxford). 2018 Feb 1;57(2):246-254. doi: 10.1093/rheumatology/kex186. PMID: 28541488.
14. Scott B Snapper, MD, PhD, Clara Abraham, MDImmune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease// uptodate 2021 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.
15. Smith LS, Nelson M, Dolder CR. Certolizumab pegol: a TNF-{alpha} antagonist for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease.// Ann Pharmacother. 2010 Feb;44(2):333-42. doi: 10.1345/aph.1M314. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20118143.
16. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, et al. IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease.// Gastroenterology 2007; 132:1657.
17. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages.// Annu Rev Immunol. 2007;25:821-52. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557. PMID: 17201677.
18. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD.// Am J Gastroenterol. 2011;106(4):685–698. doi: 10.1038/ajg.2011.103
19. You Y, Stelzl P, Joseph DN, Aldo PB, Maxwell AJ, Dekel N, Liao A, Whirledge S, Mor G. TNF-α Regulated Endometrial Stroma Secretome Promotes Trophoblast Invasion. // Front Immunol. 2021 Nov 1;12:737401. doi: 10.3389/fimmu.2021.737401. PMID: 34790194; PMCID: PMC8591203.
20. (20-9)https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/ дата обращения 10.04.2022 год
21. (21-8) https://niioz.ru/news/novye-rekomendatsii-po-lecheniyu-i-diagnostike-bolezni-krona/ дата обращения 10.04.2022 год

УДК:616.61-089.843-089

БУЛЛЁЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Собиров У.Ю., Хамраева И.У., Рахматов А.Б., *Исмаилова А.А.
Республиканский Специализированный Научно-практический медицинский центр дермато-венерологии и косметологии Министерства Здравоохранения РУз
*Институт иммунологии и геномики человека Академии наук РУз

ХУЛОСА

Сўнгги ўн йил ичида буллезли эпидермолизнинг турли шакллари билан боғлиқ бўлган турли хил бирламчи ва иккиламчи патологияларни даволаш усулларини баҳолаш учун рўйхатдан ўтган клиник синовлар сони кескин ошди (> 70 клиник синов). Улар ген терапиясига олдинги ёндашувларни оптималлаштириш, генларни тахрирлашнинг янги технологияларини кашф этиш ва ривожлантириш ва еб билан боғлиқ ушбу асоратларнинг табиати асосидаги молекуляр ва уяли механизмлар ҳақидаги тушунчамизни кенгайтиришдаги ютуқларни акс эттиради. Дори воситаларини қайта жойлаштириш асосан устувор вазифа эди, чунки мавжуд фармакологик ва хавфсизлик маълумотларидан фойдаланиш клиник синовларнинг энг тезкор ва иқтисодий жиҳатдан самарали усули ва агар муваффақиятли бўлса, ебни сотиш учун авторизация қилишдир. БЭ каби ноёб касалликларни даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишни янада қўллаб-қувватлаш учун Европа дорилар агентлигининг (EMA) етим касалликларини аниқлаш дастури каби бир нечта дастурлар ишга туширилди.

Калит сўзлар: *эпидермолиз буллоса, цитокинлар, интерлейкинлар, иммунопатогенез, иммунотерапия, цитокин терапияси, моноклонал антикорлар, яллигланиш.*

SUMMARY

Over the past decade, the number of clinical trials registered to evaluate treatment methods for various primary and secondary pathologies associated with various forms of EB has increased dramatically (> 70 clinical trials). They reflect progress in optimizing previous approaches to gene therapy, the discovery and advancement of new gene editing technologies, and the expansion of our understanding of the molecular and cellular mechanisms underlying the nature of these complications associated with EB. The repositioning of drugs was largely a priority, since the use of existing pharmacological and safety data represents the fastest and most cost-effective way to clinical trials and, if successful, to authorization for the sale of EB. For further supporting the developmentof new treatment options for rare diseases, such as EB, several programs have been launched, such as the Orphan Disease Detection program of the European Medicines Agency (EMA).

Keywords: *epidermolysis bullosa, cytokines, interleukins, immunopathogenesis, immunotherapy, cytokine therapy, monoclonal antibodies, inflammation.*

Буллезный эпидермолиз (БЭ) представляет собой группу редких и в настоящее время неизлечимых генетически детерминированных наследственных заболеваний, характеризующихся механической хрупкостью пораженных тканей, приводящих к образованию слизисто-кожных волдырей, эрозий и изъязвлений [13,16].

Буллезный эпидермолиз (БЭ) представляет собой наследственную гетерогенную группу редких генетических дерматозов, характеризующихся хрупкостью слизистых оболочек и образованием волдырей, индуцируемых зачастую минимальной травмой [1,2,4,8,13,15].

Сегодня описан широкий фенотипический спектр с потенциально тяжелыми внекожными проявлениями, заболеваемостью и смертностью [1,3,5,9,10]. Выделяют более 30 подтипов, сгруппированных в четыре основные категории, основанные преимущественно на плоскости расщепления кожи и отражающие основную молекулярную аномалию: простой БЭ, узловой БЭ, дистрофический БЭ и Киндлер БЭ [10,11,15,19]. Изучение БЭ привело к существенному прогрессу в нашем понимании биологии кожи. На сегодняшний день патогенетические мутации в 16 различных генах вовлечены в БЭ, кодируя белки, влияющие на клеточную целостность и адгезию [11,12,14,20].

При отсутствии радикального лечения мультидисциплинарная помощь направлена на минимизацию риска образования волдырей, уход за ранами, облегчение симптомов и специфических осложнений, самым опасным из которых, а также основной причиной смертности, является плоскоклеточный рак [5,7,9,13,17].

Доклинические достижения в области клеточной, белковой заместительной и генной терапии открывают путь к клиническим успехам в коррекции генов, вселяя надежду среди пациентов и врачей во всем мире [11,15]. Причем, пациенты с БЭ могут страдать от легкой до тяжелой степени; на крайнем

конце фенотипического спектра заболевание может стать инвалидизирующим или смертельным [5,17].

Вообще, БЭ считается прототипом механобуллезного заболевания. Исследование механизмов, лежащих в основе заболеваний, оказалось решающим в развитии областей биологии и физиологии кожи. За последние три десятилетия международная консенсусная группа собиралась пять раз для пересмотра своей классификации [1,6,19,20], отражая уточнение фенотипов и выяснение молекулярной патологии. Последняя консенсусная классификация отличает классические типы БЭ от генетических заболеваний, при которых хрупкость кожи является второстепенным признаком; описаны четыре основных типа БЭ на основе ультраструктурной хрупкости и образования волдырей, что отражает наличие белковой аномалии [3,8,15,18].

Симплекс БЭ является наиболее распространенным типом БЭ, на долю которого приходится около 70% всех БЭ, характеризуется хрупкостью эпидермиса и обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом сообщается о некоторых редких аутосомно-рецессивных формах. Соединительный БЭ наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется образованием волдырей в прозрачной пластинке зоны базальной мембраны (соединение между эпидермисом и дермой). Дистрофический БЭ наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу в зависимости от подтипа и демонстрирует хрупкость ниже плотной пластинки зоны базальной мембраны. Наконец, Kindler EB является четвертой основной категорией, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу и характеризующейся переменным уровнем ультраструктурных расщеплений в зоне базальной мембраны кожи; БЭ Киндлера проявляется образованием акральных волдырей, фотосенсибилизацией, атрофией кожи и прогрессирующим поражением кожи.пойкилодермия [13,15,21,22].

Хотя парадигма БЭ представляет собой мутации, приводящие к механическому разрушению структурных белков, влияющих на целостность и адгезию внутри тканей, молекулярный патогенез еще не полностью разгадан [1,3,6,12]. Усовершенствования в технологии секвенирования генов обещают более быструю, дешевую и более полную диагностику, открывая путь к расширенной базе данных мутаций, идентификации новых генов и, в конечном итоге, к персонализированному лечению. Точная молекулярная диагностика, хотя в настоящее время она не является полностью осуществимой, необходима для углубления нашего понимания болезней, для обеспечения основы для потенциальной стратификации и прогнозирования, а также платформы для индивидуального или стратифицированного лечения, включая генетическое консультирование и таргетную терапию [4,7,21,22].

Наиболее полные эпидемиологические данные о БЭ, доступные на сегодняшний день, получены в результате 16-летнего поперечного и продольного исследования в континентальной части США (Национальный регистр БЭ (NEBR)) среди примерно 3300 пациентов, собранных в период с 1986 по 2002 год [5,6,9,14,29].

Также есть коморбидные формы БЭ. Некоторые формы БЭ, особенно тяжелая рецессивная дистрофическая БЭ, связаны со значительным увеличением заболеваемости агрессивными плоскоклеточными карциномами кожи (и слизистых оболочек), возникающими начиная с позднего подросткового возраста и с возрастающей частотой вплоть до середины взрослой жизни. ПКР является основной причиной смерти в этой группе пациентов, при этом кумулятивный риск смерти от метастатического ПКР составляет 38,7% к возрасту 35 лет, увеличиваясь до 78,8% к возрасту 55 лет, при этом медиана выживаемости составляет 4–5 лет после постановки диагноза ПКР [1,7,13,15].

При тяжелой узловой БЭ выживаемость после первых 1-2 лет жизни встречается редко, средний возраст смерти составляет ~6 месяцев 15, 23, 24 . Причины смерти при этом типе БЭ включают задержку развития, сепсис и дыхательную недостаточность, несмотря на интенсивное лечение. По этой причине усилия по ведению этих младенцев должны быть сосредоточены на уходе, основанном на симптомах, а не на агрессивной терапии [4,7,14,18].

Какие же механизмы и процессы патофизиологии сопровождают клинические проявления БЭ, которые зависят от конкретной молекулярной аберрации, влияющей на ультраструктурный уровень хрупкости; распространена склонность к развитию хронических воспалений, незаживающих ран и рубцов. Кожа человека является крупнейшим органом тела и состоит из многослойного клеточного эпидермального слоя, покрывающего в основном бесклеточную дерму, которая в основном состоит из компонентов внеклеточного матрикса. Граница между самым нижним (базальным) эпидермисом и верхним (сосочковым) слоем дермы содержит макромолекулы внеклеточного матрикса, которые закрепляют эпидермис к дерме в зоне базальной мембраны [1,2,7,9,15,17,22].

Зона эпидермальной базальной мембраны не только функционирует как каркас для клеточной адгезии, но и обеспечивает матрицу для клеточной миграции, избирательно проницаемый барьер для клеток и молекул, а также матрицу для восстановления, которая способна модулировать дифференцировку, развитие и гибель вышележащих эпителиальных клеток. Хотя обычно считается, что зона базальной мембраны включает две зоны: lamina lucida (которая является прозрачной для электронов при электронной микроскопии) и нижележащую lamina densa (которая электронно-плотна при электронной микроскопии), три ключевых субрегиона этой зоны играют центральную роль в патофизиологии. ЭБ [11,23,25,27].

Вообще признано, что симплекс БЭ — это мультисистемное заболевание, характеризующееся хруп-

костью тканей, воспалением, потенциальной задержкой развития, зудом и возможной нейропатической болью, в основном обусловленное мутациями, которые влияют на сборку и взаимодействие кератина [7,10,14,24]. Действительно, мутации, лежащие в основе симплекса ЕВ, влияют на белки, которые обеспечивают структурную поддержку и сплоченность многослойного эпителия, в частности эпидермиса [1,2,15,26].

Известно, что CD151 способствует клеточной адгезии и внутриклеточному везикулярному транспорту интегринов; аномалии вызывают внутриэпидермальную хрупкость [1,2,13,15,28].

Кератины представляют собой структурные белки (сгруппированные как кератины типа I или типа II), которые образуют облигатные гетеродимеры, которые через несколько стадий собираются в промежуточные филаменты и 3D цитоскелеты 41, 42 [3,8,13,15]. Кератин 5 и кератин 14 представляют собой кератиновые белки типа II и типа I, соответственно, которые имеют общий консервативный α-спиральный домен «стержень», окруженный головными и хвостовыми доменами различной длины и состава последовательностей [20,21,24,26].

Далее, представлены работы, посвященные воспалительным аспектам при БЭ. Транскриптомный анализ на мышиной модели с нокаутом кератина (Krt5 -/-) показал повышенную экспрессию IL-6 и IL-1β, а иммуногистохимические исследования показали инфильтраты воспалительных клеток и молекул, а именно нейтрофилов, эозинофилов, Т-хелперов 17 типа. клеток, CXCL9 и CXCL10, в пораженной коже пациентов с простым ЕВ, что сопровождается терапевтическим ответом на пероральный ингибитор фосфодиэстеразы апремиласт [8,9,10,11,13,15].

Однако механизмы, посредством которых кератины способствуют воспалению при простом БЭ, особенно при тяжелом БЭ, остаются не полностью выясненными [3,10,1,17]. Подмножество KRT14мутации проявляют сниженное сродство к домену смерти, связанному с рецептором TNF (TRADD) по сравнению с кератином дикого типа 14, а нарушение этого цитозащитного механизма увеличивает восприимчивость кератиноцитов к каспазе 8-опосредованному апоптозу [20,25]. Работа на мышах Krt5 –/– подтверждает, что кератин усиливает регулируемые NF-κB цитокины CCL2, CCL19 и CCL20, хотя точный механизм остается неясным, и эти цитокины привлекают клетки Лангерганса, CD4 + Т -клетки и CD8 +Т-клетки на дермоэпидермальном соединении [13,16,25].

Зуд является наиболее частым симптомом, наблюдаемым при простом БЭ. При атопическом дерматите высокие уровни цитокина стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP) коррелируют с зудом [13,16].

Повышенные уровни TSLP были обнаружены в сыворотке мышей с дефицитом кератина, и было обнаружено, что повышенные уровни TSLP хорошо коррелируют с высоким показателем заболевания для простого БЭ у ~50% пациентов [4,8,13,15]. Анализ культивируемых кератиноцитов, лишенных кератинов или экспрессирующих мышиный мутант Krt14 R131P (соответствующий человеческой мутации KRT14 R125P), выявил присущую клеткам активацию TSLP посредством активации ERK1 и ERK2, что, возможно, объясняет, по крайней мере частично, сообщаемое ощущение зуда [13,17].

Более того, у пациентов с БЭ с дефицитом коллагена XVII типа наблюдаются атрофия кожи, депигментация, выпадение волос и канцерогенез. Коллаген типа XVII играет центральную роль в регуляции пролиферации межфолликулярного эпидермиса, участвуя в поддержании стволовых клеток волосяных фолликулов и стволовых клеток меланоцитов [22,27]. Его потеря на апиколатеральной мембране базальных кератиноцитов во время старения зависит от передачи сигналов PKC [22,27]. В стволовых клетках волосяных фолликулов коллаген типа XVII управляет программой старения волосяных фолликулов, ориентированной на стволовые клетки [21,22,25,27], что может объяснить необратимое выпадение волос у людей с дефицитом коллагена типа XVII.

Также известно, что механически индуцированное повреждение кожи вызывает клеточный стресс в кератиноцитах, вызывая сверхэкспрессию цитокинов и факторов роста (таких как IL-20 и 24, TGFβ2 и субъединица В тромбоцитарного фактора роста), которые паракринным образом активируют дермальные фибробласты [12,14,22,27]. Результатом является синтез повышенного количества внеклеточного матрикса, клинически проявляющийся в виде рубцевания и фиброза [13,17,22,27]. Регуляторная роль киндлина в биологии эпидермальных стволовых клеток косвенно демонстрируется развитием эктопического волосяного фолликула, увеличением гиперпролиферативных компартментов стволовых клеток и повышенной восприимчивостью к эпителиальным опухолям кожи на моделях мышей с нокаутом. Эти аберрации основаны на том факте, что kindlin 1 физиологически регулирует и уравновешивает integrin αvβ6-опосредованную ингибирующую рост активацию TGFβ и WNT-β-catenin-опосредованную передачу сигналов, способствующую росту [8,13,16,24].

Ультрафиолетовый свет является основным отягчающим фактором в Kindler БЭ. После облучения UVB (или другого окислительного стресса) провоспалительные цитокины (такие как IL-1β, IL-6 и TNF) активируются в кератиноцитах in vitro и в коже in vivo. Цитокины передают сигнал через p38, что индуцируется отсутствием киндлина 1 и повышенным уровнем активных форм кислорода. В кератиноцитах недостаток киндлина 1 коррелирует с апоптозом, индуцированным UVB, и предварительные данные позволяют предположить, что антиоксиданты могут проявлять терапевтический потенциал в Kindler БЭ [8,13,16,20].

Перспективы. Часть проблемы в исследованиях БЭ заключается в гетерогенности расстройства. Таким образом, общие исследовательские вопросы, вероятно, будут ограничены, а стратифицированный подход к оценке клинических проблем, осложнений заболевания и оптимального лечения различных подтипов БЭ, вероятно, будет диктовать программу исследований. Ключевые вопросы для людей, живущих с БЭ, по-прежнему сосредоточены на поиске лечения или улучшении качества жизни [13,15,21,22,27]. Обзор приоритетов исследований с точки зрения пациентов поставил контроль симптомов (лучшее заживление ран, уменьшение зуда и уменьшение боли) намного выше передовых исследований в области стволовых клеток или тканевой инженерии в качестве личных приоритетов исследований [4,7,14,17]. Таким образом, исследования и управление ЭБ в течение следующего десятилетия должны будут учитывать эти пожелания и проблемы, а также продвигать развитие существующих и новых трансляционных мероприятий, направленных на эти симптомы или пытающихся исправить, или компенсировать лежащие в основе генетические дефекты.

В настоящее время признано, что патология БЭ распространяется не только на структурные белки, но и на ферменты, сигнальные рецепторы, везикулярные транспортеры, контроль аутоубиквитинирования и многое другое [5,18]. Эти типы патологии не являются уникальными для БЭ; таким образом, достижения в области лечения других генетических заболеваний, вероятно, будут импортированы и включены в улучшение терапии БЭ [22,27]. Одной из текущих и будущих областей принятия решений в трансляционных исследованиях будет то, следует ли сосредоточиться на местной терапии (на ограниченных участках кожи) или стремиться к системному лечению, нацеленному на всю кожу, а также на слизистые оболочки и любые связанные с этим внекожные патологии. при определенных формах БЭ. Комбинированная терапия (последовательное или одновременное применение различных местных или системных методов лечения, включающих клеточные, генные, лекарственные или низкомолекулярные подходы), вероятно, получит дальнейшее развитие в течение следующего десятилетия [22,27]. Феномен ревертантного мозаицизма в коже представляет собой собственную проблему перевода [1,5,8,14,16,22,27] и улучшение этой возможности для получения клинической пользы будет в будущем фокусом внимания многих исследователей БЭ.

Подходы к восстановлению экспрессии РНК и белка посредством нонсенс-опосредованной модификации пути распада или стратегий пропуска экзонов в рамке считывания также продемонстрировали некоторый успех [23,27]. Показано, что местная и внутрикожная доставка аминогликозида гентамицина вызывает прочтение и подавление нонсенс-мутаций с последующей выработкой коллагена типа VII и образованием якорных фибрилл у пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ, несущим нонсенс-мутации [22,27].

В терапии ЭБ также продолжают развиваться достижения регенеративной медицины. Исследования дали некоторое представление о природе популяции эпителиальных предшественников в костном мозге (подтип мезенхимальных стромальных клеток) и сигнальных сигналах (таких как высокомобильный групповой блок 1, выделяемый гипоксическими волдырями) [1,4,16,17,!9,24]. Однако вопрос о том, как лучше всего обнаружить, использовать и контролировать потенциал такого восстановления тканей, ждет дальнейшего прогресса в биологии стволовых клеток и терапевтическом нацеливании в ближайшие годы. Будучи генетическим заболеванием, поражающим кожу, ЭБ предлагает идеальный шаблон для создания ИПСК для моделирования заболевания и нацеливания на терапию, а также для клинического применения. Впечатляющая коррекция патологии гена БЭ посредством редактирования генов, хотя и находится в зачаточном состоянии, была задокументирована несколькими исследовательскими группами. Как оптимизировать безопасность и эффективность и довести эти результаты до клинических испытаний и терапевтического применения, остается сложной задачей, но ее предстоит решить в течение следующих 5–10 лет.

Иммунные контрольные точки представляют собой молекулы, которые способны либо включать (костимулирующие молекулы), либо выключать (ингибирующие молекулы) иммунную сигнализацию, что обычно относится к активации ответов в Т-клетках. Опухоли разработали механизмы для использования этих молекул иммунных контрольных точек, чтобы уклониться от иммунного надзора и избежать клиренса.например. цитотоксические Т-клетки [2,7,14,18]. Такие молекулы иммунных контрольных точек включают CTLA-4 (белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) и PD-1 (запрограммированная смерть-1). Последний преимущественно экспрессируется на Т-клетках и, связываясь со своими лигандами PD-L1 и PD-L2, экспрессируемыми на опухолевых клетках, индуцирует отрицательный сигнал, который приводит к подавлению эффекторных Т-клеток [2,6,21,24]. Блокирование этих взаимодействий с помощью специфических антител приводит к реактивации иммунной системы и улучшению противоопухолевого иммунного ответа. Выдающиеся противоопухолевые эффекты были достигнуты с помощью антитела, нацеленного на CTLA-4 (ипилимумаб), увеличивая медиану общей выживаемости у пациентов с метастатической меланомой [5,8,15,19]. Еще лучшие результаты в отношении выживаемости наблюдались при использовании пембролизумаба, антитела к рецептору PD1. Кроме того, положительные данные в клинических испытаниях с использованием анти-PD1 лечения при распространенном HN-SCC [3,6,16,19,25], а так-

же местно-распространенном/метастатическом SCC [3,9,17,18]. Также поддерживает блокировку PD-1 в RDEB SCC. В связи с этим в литературе можно найти 2 сообщения, описывающие использование блокирующих антител против PD1 у пациентов с RDEB-SCC. В первом случае описано использование пембролизумаба (антитела к PD-1) в качестве терапии второй линии после лечения цетуксимабом. Пембролизумаб частично комбинировали с другими терапевтическими подходами, включая внутриочаговое введение талимогена лагерпарепвека (T-Vec; онколитический вирус) в метастатические опухоли, лучевую терапию и моноклональные антитела против EGFR (панитумумаб). На поздних стадиях заболевания заживление ран не нарушалось. Пациент умер из-за прогрессирования опухоли через 18 месяцев после начала лечения пембролизумабом [5,9,15,17].

ВЫВОДЫ

За последнее десятилетие количество клинических испытаний, зарегистрированных для оценки методов лечения различных первичных и вторичных патологий, связанных с различными формами БЭ, резко возросло (> 70 клинических испытаний). Они отражают прогресс в оптимизации предыдущих подходов к генной терапии, открытие и продвижение новых технологий редактирования генов, а также расширение нашего понимания молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе природы этих осложнений, связанных с БЭ. Репозиционирование лекарств было в значительной степени приоритетным, поскольку использование существующих фармакологических данных и данных о безопасности представляет собой самый быстрый и экономичный путь к клиническим испытаниям и, в случае успеха, к разрешению на продажу БЭ. Для дальнейшей поддержки разработки новых вариантов терапии редких заболеваний, таких как БЭ, было запущено несколько программ, таких как программа определения орфанных заболеваний Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fine, J.-D. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. J. Am. Acad. Dermatol. 58, 931–950 (2008).
2. Fine, J.-D. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J. Am. Acad. Dermatol. 70, 1103–1126 (2014).
3. Has, C. et al. Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br. J. Dermatol. https://doi.org/10.1111/bjd.18921. (2020). The latest international consensus guidelines for the diagnosis and classification of EB.
4. Fine, J.-D. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol. 152, 1231–1238 (2016). The single largest global registry and source of epidemiological data for patients with EB.
5. Fine, J. D. et al. in Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances, and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry (eds Fine, J. D., Bauer, E. A., McGuire, J., & Moshell, A.). 101–111 (Johns Hopkins University Press, 1999).
6. Da˘nescu, S., Has, C., Senila, S., Ungureanu, L. & Cosgarea, R. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype–phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 29, 899–903 (2015).
7. Horn, H. M., Priestley, G. C., Eady, R. A. & Tidman, M. J. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. Br. J. Dermatol. 136, 560–564 (1997).
8. Yuen, W. Y., Lemmink, H. H., van Dijk-Bos, K. K., Sinke, R. J. & Jonkman, M. F. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands. Br. J. Dermatol. 165, 1314–1322 (2011).
9. Castiglia, D. & Zambruno, G. Epidermolysis bullosa care in Italy. Dermatol. Clin. 28, 407–409 (2010).
10. Fine, J.-D., Johnson, L. B., Weiner, M., Li, K.-P. & Suchindran, C. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. J. Am. Acad. Dermatol. 60, 203–211 (2009).
11. Cancer Research UK. Melanoma skin cancer incidence statistics. CRUK http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/skin-cancer/incidence#heading-Eleven (2019).
12. Kim, M. et al. Epidemiology and outcome of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand. Acta Derm. Venereol. 98, 70–76 (2018).
13. He, Y. et al. Monoallelic mutations in the translation initiation codon of KLHL24 cause skin fragility. Am. J. Hum. Genet. 99, 1395–1404 (2016).
14. Lin, Z. et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. Nat. Genet. 48, 1508–1516 (2016).
15. Lee, J. Y. W. et al. Mutations in KLHL24 add to the molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex. J. Invest. Dermatol. 137, 1378–1380 (2017). This paper describes KLHL24 mutations in EB simplex.
16. Lu, H. et al. Induction of inflammatory cytokines by a keratin mutation and their repression by a small molecule in a mouse model for EBS. J. Invest. Dermatol. 127, 2781–2789 (2007).
17. Castela, E. et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is

improved by apremilast treatment. Br. J. Dermatol. 180, 357–364 (2019).
18. Roth, W., Reuter, U., Wohlenberg, C., Bruckner-Tuderman, L. & Magin, T. M. Cytokines as genetic modifiers in K5–/– mice and in human epidermolysis bullosa simplex. Hum. Mutat. 30, 832–841 (2009).
19. Castiglia, D. et al. T-lymphocytes are directly involved in the clinical expression of migratory circinate erythema in epidermolysis bullosa simplex patients. Acta Derm. Venereol. 94, 307–311 (2014).
20. Jariwala, S. P., Abrams, E., Benson, A., Fodeman, J. & Zheng, T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Clin. Exp. Allergy 41, 1515–1520 (2011).
21. Posteraro, P. et al. Laminin-5 mutational analysis in an Italian cohort of patients with junctional epidermolysis bullosa. J. Invest. Dermatol. 123, 639–648 (2004).
22. CAS PubMed Google Scholar
23. Wright, J. T., Carrion, I. A. & Morris, C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. J. Dent. Res. 94, 52–61 (2015).
24. Tanimura, S. et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells. Cell Stem Cell 8, 177–187 (2011).
25. Watanabe, M. et al. Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis. eLife https://doi.org/10.7554/eLife.26635 (2017).
26. atsumura, H. et al. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. Science 351, aad4395 (2016).
27. Tenedini, E. et al. Amplicon-based next-generation sequencing: an effective approach for the molecular diagnosis of epidermolysis bullosa. Br. J. Dermatol. 173, 731–738 (2015).
28. Woodley DT, Wang X, Amir M, Hwang B, Remington J, Hou Y, et al. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. J Invest Dermatol. 2013;133(7):1910-1913.
29. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. J Clin Invest. 2017;127(8):3028-3038.

УДК : 612.017.11: 633.88

ИЗУЧЕНИЕ ИНДУЦИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА РУТАНА НА МЕДИАТОРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Салихов Ш.И.[1], Ощепкова Ю.И. [1], Убайдуллаев С.А. [2], Ильчибаева А.Б. [2], Исмаилова А.А.[2], Петрова Т.А. [2], Розумбетов Р.Ж. [2], Рахимжонов А.А. [2]
Институт биоорганической химии АН РУз,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi: *Rutanning qo'zg'atuvchi xususiyatlarini o'rganish edi.*

Materiallar va usullar: *ARVI, Covid-19 va sog'lom odamlarning venoz qoni bo'yicha tadqiqotlar (in vitro) o'tkazildi. Tajribalar T- va B-limfotsitlar CD-38 ning erta faollashuv belgisiga monoklonal antikorlardan foydalangan holda Akuri-6 oqim sitometrida o'tkazildi. Rutan ta'sirida mononuklear hujayralarning induktsiya faolligi Vektor-Best, Novosibirsk, Rossiya tomonidan ishlab chiqarilgan immunokomp tent hujayralarni kundalik madaniyati uchun sinov to plamlari va IFN-a va IFN-y, shuningdek IL-1 ni aniqlash uchun to'plamlar yordamida aniqlandi. IL-6 va IL -10 Elishay usuli yordamida Vector-Best, Novosibirsk, Rossiya tomonidan ishlab chiqarilgan.*

Tadqiqotlar natijalari *turli dozalarda Rutanning ogohlantiruvchi xususiyatlarining yo'qligini, ya'ni yallig'lanish potentsialini saqlashda ishtirok etadigan va biologik zaxiralarning kamayishiga olib keladigan yallig'lanishga qarshi sitokinlar spektrining ishlab chiqarilmasligini ko'rsatdi. Shunday qilib, 250 mg Rutan bilan inkubatsiya qilinganida, o'tkir koronavirus infektsiyasi bilan og'rigan bemorlar guruhida eng past qiymatga ega bo'lgan CD38+ limfotsitlarida erta faollashuv markerining namoyon bo'lishi normaga yaqin bo'lgan.*

Rutanning 100 va 250 mg dozalari ta'sirida IFN-a ning induktsiyasi kuzatilmadi, bu Rutanning interferon induktori xususiyatlariga ega emasligini ko'rsatadi. IFN-y ni o'rganish biroz ko'tarilish tendentsiyasini ko'rsatdi, bu vaziyatda virusga qarshi immunitetning engil rag'batlantirishi tufayli antiviral ta'sir hisoblanadi.

Rutan 100 mg ta'sirida IL-1 beta ishlab chiqarilishi 1,3 baravar, Rutan 250 mg - 1,9 marta bostirilgan, bu Rutanning yallig'lanish emas, balki yallig'lanishga qarshi ta'sirini yana bir bor isbotlaydi, ayniqsa dozada. 250 mg.

Rutan 100 mg IL-6 ishlab chiqarishni qo'zg'atmadi, shuning uchun immunitet hujayralarining faollashishiga olib kelmadi va natijada, bu juda muhim, sitokin bo'ronini keltirib chiqarmadi. Rutan 100 mg va 250 mg ta'sirida IL-6 ishlab chiqarish 2 barobar kamaydi.

Rutan 100 mg ta'sirida IL-10 ishlab chiqarish 1,3 baravar, Rutan 250 mg - 1,7 baravar ko'paydi, bu Rutanning, ayniqsa Rutanning 250 mg dozasida yallig'lanishga qarshi xususiyatlarini ko'rsatadi.

SUMMARY

The aim of the study *was to study the inducing properties of rutan*

Material and methods: *Studies were conducted (in vitro) on the venous blood of patients with ARVI, Covid-19 and healthy individuals. Experiments were carried out on an Akuri-6 flow cytometer using monoclonal antibodies to the early activation marker of T- and B-lymphocytes CD-38. The inducing activity of mononuclear cells under the influence of Rutan was determined using test kits for a daily culture of immunocompetent cells produced by Vector-Best, Novosibirsk, Russia and kits for determining IFN-a and IFN-y, as well as IL-1, IL-6 and IL -10 produced by Vector-Best, Novosibirsk, Russia using the ELISA method.*

The results of the studies *showed the lack of stimulating properties of Rutan in various doses, that is, the lack of production of a spectrum of pro-inflammatory cytokines that are involved in maintaining the inflammatory potential and lead to the depletion of biological reserves. Thus, the expression of an early activation marker on CD38+ lymphocytes with the lowest value, close to normal, was observed in a group of patients with acute coronavirus infection when incubated with Rutan 250 mg.*

Induction of IFN-a was not observed under the influence of Rutan at a dose of 100 and 250 mg, which indicates that Rutan does not have the properties of an interferon inducer. A study of IFN-y showed a slight upward trend, which in this situation is considered an antiviral effect due to a slight stimulation of antiviral immunity.

The production of IL-1 beta under the influence of Rutan 100 mg was slightly suppressed by 1.3 times, Rutan 250 mg - by 1.9 times, which once again proves not the inflammatory, but the anti-inflammatory effect of Rutan, especially at a dose of 250 mg.

Rutan 100 mg did not induce the production of IL-6, thereby did not cause activation of immune cells, and as a result, which is very important, did not cause a cytokine storm. Under the influence of Rutan 100 mg and 250 mg, the production of IL-6 was reduced by 2 times.

The production of IL-10 under the influence of Rutan 100 mg was increased by 1.3 times, Rutan 250 mg - by 1.7 times, which indicates the anti-inflammatory properties of Rutan, especially Rutan at a dose of 250 mg.

Conclusions: *Rutan does not have a pronounced immunotropic or immunostimulating effect and does not cause a "cytokine storm".*

Xulosa: *Rutan aniq immunotrop yoki immunostimulyatsiya qiluvchi ta'sirga ega emas va "sitokin bo'roni" ni keltirib chiqarmaydi.*

Kalit so'zlar: *immunokompetent hujayralar, mononuklear hujayralar, interferonlar, sitokinlar, induksiya.*

Keywords: *Immunocompetent cells, mononuclear cells, interferons, cytokines, induction.*

В настоящее время иммунотропные препараты находят широкое применение при различных патологических состояниях, вызванных нарушением иммунопатологических механизмов, в том числе и при инфекционных состояниях. [2, 5, 6, 7, 8, 9, 11]. Иммунотропные препараты относят к лекарственным средствам с доказанным воздействием на различные звенья иммунной системы или выработку цитокинов и антител. Многочисленные исследования подтверждают эффекты иммунотропных препаратов, которые могут назначаться в острый период заболевания вместе с этиотропной терапией либо после ее окончания. [9,10,16,18, 20]..

Иммунотропные препараты – это различные биологически активные вещества, влияющие на иммунитет, которые усиливают (повышают) функции иммунной системы (иммуностимуляторы) или подавляют (понижают) иммунный ответ (иммунодепрессанты). Существует точка зрения, согласно которой иммуномодуляторы-это средства, которые приводят патологически измененный иммунный ответ в физиологическую норму. Иммунотропные лекарственные препараты (иммуностимуляторы и иммунодепрессанты) селективно воздействуют на иммунную систему, иммунный ответ, конкретные звенья иммунитета. Примером совершенно неиммунотропного воздействия является, в частности, облучение всего тела ионизирующей радиацией, которое в летальных и сублетальных дозах тотально подавляет иммунитет. [17,19,21].

В настоящее время, особенно с развитием фундаментальной иммунологии, важнейшее значение имеют изученность механизма действия препарата на молекулярном и клеточном уровне, наличие рецепторов к нему на/в клетках иммунной системы или воздействие на какой-либо рецептор на поверхности или внутри клетки. [1,3,4].

Следует отметить, что иммунотропные препараты широко применяются в практической медицине, повышая эффективность лечения иммунодефицитных и/или иммунозависимых заболеваний, но их применение должно четно обоснованным [2,7,9,11].

В настоящее время в медицинской практике широко используются препараты растительного происхождения. [1,3,4,6]. Они обладают высокой иммунобиологической, противовирусной, противовоспалительной и др.активностью. Кроме того, эти препараты малотоксичны и доступны [12,13,14,15].

К таким препаратом относится и Рутан, созданный сотрудниками института биоорганической химии АН РУз. Рутан – препарат растительного происхождения, полученный из сумаха дубильного Rhus coriaria (Totum), относящийся к классу эллаготанинов. Рутан обладает высокой противовирусной активностью и действует на широкий спектр вирусов: на штаммы вирусов гриппа А и В, аденовирусы, парамиксовирусы, вирус герпеса, цитомегаловирус и может конкурировать с аналогами, применяемыми в медицине.

Согласно регламенту полностью проведены доклинические исследования Рутана. Исследования общей токсикологии Рутана показали, что он относится к V классу нетоксичных веществ, не обладает кумулятивными свойствами, не оказывает токсического влияния на параметры периферической крови, патоморфологию почек, печени и внутренних органов у экспериментальных животных при длительном применении. Исследования специфической токсикологии показали, что препарат не обладает местно-возбуждающим, аллергическим, мутагенным, иммунотоксическим, тератогенным и эмбриотоксическим действиями.

Было также обнаружено, что препарат Рутан проявляет антирадикальную активность в отношении стабильного свободнорадикального ДФПГ (1,1-дифенил-2-пикрилгидразина) и предотвращает окисление липидов и белков в биомембранах. Высокая антиоксидантная активность препарата была продемонстрирована на модели перекисного окисления липидов, индуцируемого ферментативным Fe2+/аскорбатом в митохондриях.

Согласно результатам клинических испытаний, лекарственная форма препарата «Таблетки «Рутан по 0,025, №20» рекомендована к применению в медицинской практике в качестве противовирусного препарата для лечения гриппозных состояний.

В 2015 году субстанция и таблетки "Рутан 0,025, №20" зарегистрированы Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан и разрешены к медицинскому применению против гриппа.

Исходя из того, что Рутан обладает разносторонним действием, возникает необходимость более детального и углубленного изучения механизмов действия Рутана, изучение его активационного воздействия на иммунокомпетентные клетки иммунной системы, а также его индуцирующего действия на систему интерферонов и цитокинов у больных с вирусными и инфекционными заболеваниями, в частности ОРВИ и Ковид-19.

Известно, что прямым антивирусным действием, а также опосредованной иммуномодулирующей активностью обладает ИФН-α. ИФН-α продуцируется

лимфоцитами, макрофагами, некоторыми эпителиальными клетками после индукции разными антигенами (в частности, вирусами). IFN-α ингибирует рост вирусов и других внутриклеточных паразитов. Он ингибирует соединение вирусной РНК с рибосомами клетки, что затрудняет или вовсе исключает возможность репродукции вируса в клетке, а также тормозит пролиферацию нормальных клеток-фибробластов, гемопоэтических клеток (антипролиферативное, тумороцидное действие).

Целью исследований было изучение индуцирующих свойств Рутана при Ковид-19 (in vitro)

МАТАРИАЛ И МЕТОДЫ

Рутан был получен сотрудниками института биоорганической химии АН РУз. Иммунологические свойства Рутана были изучены в лаборатории фундаментальной иммунологии АН РУз (in vitro).

Был разработан комплексный подход к изучению спектра имунологического действия Рутана, который позволяет охарактеризовать его иммунную активность.

Было изучено влияние Рутана на активационный маркер СД-38, которое проводилось на проточном цитофлуориметре Акури-6 с использованием моноклональных антител, позволяющих оценить маркер ранней активации Т- и В-клеток – СД-38.

Для изучения продукции основных интерферонов альфа и гамма, а также спектра про- и противовосполительных цитокинов Ил-6, Ил-1 бетта и Ил-10 под действием Рутана в дозах 100 мг и 250 мг, была взята периферическая кровь 30 практически здоровых лиц и 55 пациентов с Острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ и Ковид-19), из них 30 пациентов с Ковид-19. Для сравнительных исследований были изучены иммунотропные свойства известных индукторов интерферона на примере Кагоцела.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием современных компьютерных программ graphpad Prism/

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На начальном этапе исследования были изучены актиавационные свойства Рутана на популяцию СД-38, который представляет собой бифункциональный рецептор-фермент с молекулярной массой 46 кД, участвующий в передаче внутриклеточной сигнальной информации, а также в межклеточной коммуникации клеток различной природы. CD38+ экспрессируется на разных клетках, включая клетки крови. Этот мембранный нуклеотид-метаболизирующий фермент служит также активационным поверхностным маркером зрелых клеток, отражающим степень активности клеточного звена иммунитета.. Он экспрессирован на незрелых Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмоцитах.

Результаты исследования показали, что значения CD38+ после инкубации с Рутаном в различных дозах и Кагоцелом достоверно не различались. Наблюдалась тенденция к снижению экспрессии данного активационного маркера в группе больных, что свидетельствует о способности изученных лекарственных веществ подавлять выраженную активацию рецепторов на клеточных мембранах иммунных клеток. Наиболее сниженная экспрессия CD38+ наблюдалась под влиянием Рутана 250 мг, что составило 26,8±1,31%. Следовательно, изучение экспрессии раннего маркера активации на лимфоцитах CD38+ наиболее низким значением, приближенным к норме наблюдался в группе пациентов с ОРВИ при инкубации Рутаном 250 мг. Также следует отметить, что данная картина наблюдается и при течении острой коронавирусной инфекции, течение которой практически соответствует патогенезу острых респираторных вирусных инфекций. Полученные данные согласуются с данными литературы в том, что полифенолы растительного происхождения не обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами. Экспериментальные исследования in vitro экспрессии CD38+ раннего маркера активации на Т- и В-лимфоцитах препарата Рутан в различных дозах в сравнении с Кагоцелом показали, что в группе практически здоровых лиц экспрессия CD38+ в среднем составила 27,2±1,6%, что характеризует среднее значение экспрессии данного маркера на лимфоцитах, и свидетельствует об активации лимфоцитов в пределах нормы. В группе лиц с ОРВИ и Ковид-19 выявлено, что экспрессия CD38+ в среднем составила 35,2±1,4%, что проявляется в напряженности клеточного звена иммунитета на фоне острой вирусной инфекции.

При воздействии исследуемых веществ в различных дозах на иммунные клетки практически здоровых лиц, достоверных изменений не получено. Результаты согласуются с литературными данными, где указано о том, что изменения со стороны клеточных факторов иммунитета в группе практически здоровых лиц под воздействием иммунотропных лекарственных веществ не наблюдается, что еще раз свидетельствует о том, что в норме иммунотропные лекарственные вещества не влияют на иммунные показатели. Наши результаты показали, что исследуемые препараты не влияют на экспрессию CD38+ на иммунных клетках у практически здоровых лиц.

Исследование продукции Интерферона - альфа и Интерферона - гамма под влиянием Рутана в различных дозах на иммунные клетки здоровых лиц, то есть группы контроля, не выявило достоверных изменений, что свидетельствует о том, что препарат не оказывает эффекта индукции IFN-a клетками иммунной системы, тем самым не раздражая их и не вызывая их активацию в группах как здоровых лиц, так и лиц с острой респираторной вирусной инфекцией и Ковид-19.. Так, в группе лиц с ОРВИ и Ковид-19 выявлено, что сывороточная и спонтанная концентрация ИФН-альфа были незначительно увеличены, что характеризует физиологическое течение вирусного процесса. Спонтанная продукция послужила пока-

зателем внутреннего контроля, и оказалась истинной продукцией у пациентов с ОРВИ и Ковид-19.

Такая раскладка является достаточно удачной, так как не стимулирует выработку самого мощного провоспалительного белка с выраженным противовирусным действием. И его уровень должен полностью контролироваться иммунной системой организма.

В проведенных экспериментах показано, что индукция IFN-альфа по сравнению с данными контроля (вирусный антиген) не наблюдалась. У пациентов с ОРВИ и Ковид-19 наблюдается незначительная спонтанная продукция. Но под воздействием Рутана в различных дозах и Кагоцела индукция IFN-альфа не наблюдается, что еще раз свидетельствует о том, что нами не выявлены интерферон – альфа индуцирующие свойства изученных лекарственных веществ.

Изучение уровня IFN-у показало, что также не наблюдается достоверной выработки IFN-у под влиянием Рутана в дозе 100 и 250 мг, а также Кагоцела. Но имеется тенденция к незначительной продукции IFN-у, принято считать, что такая незначительная продукция может быть важной у лиц с низкой продукцией IFN-у, то есть с низким содержанием спонтанной продукции (часто ситуация с низким спонтанным уровнем IFN-у характерна для лиц с хроническими вирусными заболеваниями часто-рецидивирующим течением, например, герпетические инфекции).

D сыворотке периферической крови больных с Ковид-19 и ОРВИ уровень IFN-у составил 5,89±0,3 пг/мл, при спонтанной индукции без препарата составил – 14,8±3,3 пг/мл, то есть, повышен в 2,6 раза. А в результате суточной инкубации с Рутаном 100 мг и 250 мг, продукция IFN-у была незначительно повышена, но не достоверно при сравнении с внутренним контролем (со спонтанной продукцией), и внешним контролем (с вирусным антигеном). Так, уровень IFN-у был при инкубации с Рутаном 100 мг – 16,82±1,42 пг/мл, с Рутаном 250 мг – 18,83±1,70 пг/мл, с Кагоцелом – 18,6±2,4 пг/мл.

Следовательно, индукция IFN-а не наблюдается под влиянием и Рутана 100 и 250 мг, и Кагоцела. Со стороны IFN-у наблюдается незначительная продукция, что рассматривается как способность лекарственных веществ к незначительной продукции IFN-у, по всей видимости, больше к иммуномодуляции. Так как дополнительная активация выработки эндогенных интерферонов может способствовать дополнительной продукции медиаторов специфического воспаления.

В следующей серии экспериментов проведено изучение уровня продукции провоспалительных цитокинов Ил-6, Ил-1 бетта и противовоспалительного цитокина Ил-10, то есть баланса в продукции про- и противовоспалительных цитокинов, которые продуцируются в организме в ответ на антиген одномоментно, и их сбалансированность решает судьбу дальнейшего иммунного ответа и течения патологического процесса. Поэтому, изучение цитокинов в балансе является наиболее объективным подходом к оценке воспалительного процесса.

Ил-1 бетта является ключевым цитокином, который первый включает воспалительную реакцию в организме. Ил-6 является поздним цитокином воспаления, поэтому его повышенные значения практически всегда трактуются, как-либо затяжной воспалительной реакцией, либо неблагоприятным исходом. Ил-10- это противовоспалительный медиатор, который продуцируется иммунными клетками в ответ на повышенные значения провоспалительных цитокинов. Полученные результаты по изучению основных цитокинов иммунной системы представлены в таблице 3 ниже. В таблице представлены данные пациентов с ОРВИ и Ковид-19.

Так, в группе лиц с ОРВИ и Ковид-19 уровень спонтанной продукции Ил-1 бетта был повышен и составил 23,45±4,25 пг/мл. Согласно литературным данным, данная спонтанная продукция является истинной и достоверно отличимой от сывороточной концентрации. После суточной инкубации Рутаном 100 мг, уровень Ил-1 бетта снизился, и составил 18,5±0,19 пг/мл, что в 1,3 раза было ниже в сравнении со значением внутреннего контроля. Такие результаты исследований свидетельствуют о том, что Рутан 100 мг не оказывает провоспалительного влияния.

После суточной инкубации Рутаном 250 мг, уровень Ил-1 бетта достоверно снизился, и составил 12,3±1,5 пг/мл, что в 1,9 раза было ниже по сравнению со значением внутреннего контроля. Как видно, Рутан 250 мг оказал большее влияние на выработку Ил-1 бетта, тем самым подавляя его продукцию. В свою очередь, Кагоцел также подавлял выработку Ил-1 бетта в 1,2 раза, что не различалось достоверно от значения внутреннего контроля.

Практически такая же картина наблюдалась при исследовании продукции Ил-6, который является цитокином длительного грозного воспаления. Анализ показал, что Рутан в дозе 100 мг не индуцировал выработку Ил-6, тем самым не вызывал активацию иммунных клеток, и вследствие этого не вызывал цитокиновый шторм. Под воздействием Рутана 100 мг выработка Ил-6 была снижена в 2,2 раза, под влиянием Рутана 250 мг – в 2 раза и Кагоцела – в 1,4 раза. Так видно, что при инкубации иммунных клеток продукция ИЛ-6 была наиболее низкой при влиянии Рутана 100 мг. Следовательно, Рутан 100 и 250 мг, также Кагоцел не вызывали продукцию Ил-6, и наоборот, выработка ИЛ-6 снижалась, что подтверждает отсутствие активации иммунных клеток под влиянием Рутана.

Данное свойство Рутана позволяет рекомендовать препарат к применению при респираторных инфекциях, в частности при коронавирусной инфекции, особенно на ранних стадиях патологического инфекционного процесса, который сопровождается доста-

точно сильной продукцией медиаторов воспаления.

Изучение продукции Ил-10 показало, что спонтанная продукция Ил-10 у пациентов с Ковид-19 была повышена незначительно, то есть, это истинная продукция Ил-10 в ответ на повышенные значения провоспалительных цитокинов, таких как Ил-1 бетта, Ил-6. Под влиянием Рутана 100 и 250 мг наблюдается повышением Ид-10, что способствует подавлению воспаления. Так, продукция ИЛ-10 под влиянием Рутана 100 мг была повышена в 1,3 раза, Рутана 250 мг – в 1,7 раз, что свидетельствует о том, что Рутан 250 мг обладает выраженными свойствами подавления провоспалительного потенциала острой вирусной респираторной инфекции, блокируя гиперреактивность иммунной системы, подавляя медиаторы воспаления, такие как ИЛ-1 бетта и ИЛ-6.

В группе практически здоровых лиц повышение продукции Ил-10 не наблюдалось. Данный факт выявлен только в группе лиц с острой респираторной вирусной инфекцией.

Изучение влияния препарата Рутан на иммунитет было проведено в сравнении с препаратом Кагоцел. Изучено влияние на иммунитет лекарственных препаратов в сравнении индицирующих свойств основных медиаторов иммунной системы. Исследования проведены на индукцию IFN-a, IFN-y, Ил-6 и Ил-1 бетта.

Изучение индукции Ил-6 под влиянием Рутана и Кагоцела показало, что оба лекарственных вещества не влияли на выработку Ил-6 клетками иммунной системы, тем самым не способствовали индукции Ил-6 и не вызывали цитокиновую гиперреакцию иммунитета. Так, значения Ил-6 до индукции были 3,5±1,2 пг/мл, после инкубации Рутаном - 3,2±0,8 пг/мл, а после инкубации Кагоцелом – 3,02±0,75 пг/мл.

Изучение индукции Ил-1 бетта под влиянием Рутана и Кагоцела показало, что оба лекарственных вещества незначительно повлияли на выработку Ил-1 бетта клетками иммунной системы. Так, значения Ил-1 бетта до индукции были 5,42±1,3 пг/мл, после инкубации Рутаном – 6,2±0,7 пг/мл, и после инкубации Кагоцелом – 6,92±0,52 пг/мл.

Изучение индукции IFN-y под влиянием Рутана и Кагоцела показало, что оба лекарственных вещества незначительно повлияли на выработку IFN-y клетками иммунной системы. Так, значения IFN-y до индукции составили 4,54±1,5 пг/мл, после инкубации Рутаном – 8,72±0,9 пг/мл, и после инкубации Кагоцелом – 8,52±0,9 пг/мл. Как видно, достоверных различий в сравнении значений цитокинов между группами не выявлено.

Изучение индукции IFN-a под влиянием Рутана и Кагоцела показало, что оба лекарственных вещества не повлияли на выработку IFN-a клетками иммунной системы. Значения IFN-альфа во всех исследуемых группах была достоверно не различима. Индукция IFN-альфа во всех группах не выявлена.

Следовательно, Рутан и Кагоцел не обладают выраженными свойствами активации иммунной системы, в частности неспецифического звена иммунитета, не вызывая индукцию, то есть продукцию IFN-альфа. Степень воздействия на иммунную систему была практически однонаправленной, с немного различимым уровнем незначительной активации.

Полученные нами результаты представляют большой интерес, в связи с этим исследования должны быть продолжены и проведены ии vivo на экспериментальных животных. Известно, что цитокиновый каскад является сложным иммунологическим процессом, с привлечением огромного количества клеток врожденного иммунитета и цитокинов, которых более 400 пока известно человечеству. И каждый и цитокинов имеют свой рецептор на иммунокомпетентных клетках. Особенно такая каскадная реакция разворачивается при воспалительных процессах.

Таким образом, можно сделать следующие выводы по изучению влияния Рутана в различных дозах на иммунные факторы иммунитета:

1. Рутан не обладает иммуностимулирующим действием в эксперименте in vitro на общем пуле Т- и В-лимфоцитов, а также субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов, не стимулируя маркер ранней активации иммунокомпетентных клеток CD38+.

2. Исследование in vitro интерферон-индуцирующих свойств Рутана показало, что Рутан не является индуктором интерферонов альфа и гамма. Выявлена незначительная продукция IFN-y при остром респираторном процессе, что, скорее всего можно охарактеризовать мягкой иммуномодуляцией.

3. Исследование in vitro цитокин-индуцирующих свойств Рутана, показало, что Рутан не стимулирует продукцию Ил-1 бетта и Ил-6, тем самым не вызывает гиперактивацию иммунной системы и «цитокиновый шторм». Ил-10 в эксперименте in vitro под влиянием Рутана подавляется, очевидно, оказывается противовоспалительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Механизм противовоспалительного действия //Химия растительного сырья - 2012, - №4, С. 32-34
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 633 с.
3. Михайлова И.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Чайникова И.Н., Кузьмичева Н.А., Филиппова Ю.В. Иммунорегуляторные эффекты лекарственных растений, содержащих флавоноиды на модели мононуклеарных клеток периферической крови человека // Российский иммунологический журнал, - 2020, - Т. 23. - № 2, - С. 139-144
4. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения.М.: Изд-во ЭКСМО, 2012 г. – с.186
5. Тотолян А.А. Возможности иммунологической лабораторной диагностики // XXII Российский

национальный конгресс «Человек и лекарство». Школа для практикующих врачей по специальности «Аллергология и иммунология», Москва, 7 апреля 2015 г.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные имму-нодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. - 1999. - № 1. - С. 14-17Ж
7. Bhowmik D., Nandi R., Kumar D. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 3. – P. 415-420.
8. Bhowmik D., Nandi R., Kumar D. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 3. – P. 415-420.
9. Clark K.J., Grant P.G., Sarr A.B. et al. An in vitro study of the aflavins extracted from black tea to neutralize bovine rotavirus and bovine coronavirus infections // Vet. Microbiol. – 1998. – Vol. 63, №2-4. – P. 147-157
10. DeClercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 33. – P. 307-320
11. Her Y, Lee TK, Sim H, Lee JC, Kim DW, Choi SY, Hong JK, Lee JW, Kim JD, Won MH, Kim SS. Pinus thunbergii bark extract rich in flavonoids promotes hair growth in dorsal skin by regulating inflammatory cytokines and increasing growth factors in mice. // Mol Med Rep. 2022 Mar;25(3):100.
12. Lee C., Lee J.M., Lee N.-R. et al. (2009) Investigation of the pharmacophore space ofsevere acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives. Bioorg. Med. Chem. Lett., 19: 4538–4541. doi:10.1016/j.bmcl.2009.07.009.
13. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature, 426: 450–454. doi:10.1038/nature02145.
14. Li F. (2016) Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu. Rev. Virol., 3(1): 237–261. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
15. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. // Molecules. 2016 May 12;21(5):623
16. Nayely Leyva-López, Erick P Gutierrez-Grijalva, Dulce L Ambriz-Perez, J Basilio Heredia Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases // Int J Mol Sci . 2016 Jun 9;17(6):921.
17. Pei R, Liu X, Bolling B. Flavonoids and gut health. // Curr Opin Biotechnol. 2020 Feb;61:153-159.
18. Sadati S.M., Gheibi N., Ranjbar S., Hashemzadeh M.S. (2019) Docking study of flavonoid derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase. Biomed. Rep., 10(1): 33–38. doi: 10.3892/br.2018.1173.
19. Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. // Nutrients. 2013 Jun 10;5(6):2128-43.
20. Vrachnis N, Zygouris D, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Fotiou A, Panagopoulos P, Kolialexi A, Pappa K, Mastorakos G, Iliodromiti Z. Effects of 20
21. Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I. et al. (2016) Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. Nat. Rev. Drug. Discov., 15: 327–347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.

УДК: 616:22-072.1-094

СУРУНКАЛИ ЙИРИНГЛИ ГАЙМОРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТУҒМА ВА АДАПТИВ ИММУН ТИЗИМИ, ҲАМДА АУТОИММУН МАРКЕРЛАРНИ АНИҚЛАШ

Таирова С.Ф.
Иммунология ва инсон геномикаси институти

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. *Изучение показателей врожденного и адаптивного иммунитета и аутоиммунных маркеров при течении хронического гайморита у взрослых пациентов.*

Материал и методы. *В ходе исследования было отобрано 107 больных хроническим гнойным гайморитом. Содержание CD лимфоцитом определяли методом розеткообразования с применением моноклональнқх антител. У пациентов методом ИФА определяли количество IgA, IgM, IgG, IL-6, IL-17A и одноцепочечной ДНК.*

Результаты исследования и обсуждение. *В ходе исследования наблюдался дисбаланс показателей врожденной и адаптивной иммунной системы. Было обнаружено значительное увеличение количества IL-6, IL-17A. Количество одноцепочечной ДНК было увеличено у 37% (P<0,05) пациентов.*

Полученные результаты *доказывают необходимость использования дополнительных методов диагностики.*

Ключевые слова: *хронический гнойный гайморит, CD лимфоциты, иммуноглобулины, IL-6, IL-17A, оДНК.*

SUMMARY

Objective. *Studying indices of innate and adaptive immunity and autoimmune markers during the course of chronic sinusitis in adult patients.*

Material and methods. *During the study, 107 patients with chronic purulent sinusitis were selected. The content of CD lymphocytes was determined by the rosette method using monoclonal antibodies. In patients, the amount of IgA, IgM, IgG, IL-6, IL-17A and single-stranded DNA was determined by ELISA.*

Research results and discussion. *The study observed an imbalance in the innate and adaptive immune systems. A significant increase in the amount of IL-6 and IL-17A was found. The amount of ssDNA was increased in 37% (P<0.05) of patients.*

The results obtained *prove the need to use additional diagnostic methods.*

Keywords: *chronic purulent sinusitis, CD lymphocytes, immunoglobulins, IL-6, IL-17A, sDNA.*

Бугунги кунда клиник иммунология патоген ва шартли патоген микроорганизмлар "таниб олиш" адекват ва самарали иммун жавобини шакиллантириш бўйича ўзининг потенциалини намоён қилмоқда, бу ҳолат эса касаллик қўзғатувчини элиминация ва иммун хотира сақланиши билан амалга ошади [1, 6, 12, 17]. Ўз навбатида патогенлар юқори даражадаги ўзгарувчанлигини ва мослашувчанлиги, тез ҳамда кўп миқдорда кўпая олиш хусусиятлари билан иммун тизим таъсиридан сақланиб қолишга ҳаракат қилади. Бунинг оқибатида кейинги йилларда турли қўзғатувчилар билан организм иммун тизими орасидаги муносабатда турли ўзгаришлар вужудга келиб, резистент штаммлар сони тобора ортиб бормоқда [2, 4, 9, 14].

Иммун тизимининг туғма ва адаптив иммун жавоблари турли патогенлар таъсирида ўзгаришини ҳисобга олган ҳолда, ушбу қўзғатувчилар ҳар хил турларига иммун жавобнинг хусусиятлари тўғрисида маълумотлар жуда кам [3, 5, 7]. Ушбу қўзғатувчиларнинг патогенлик даражаси вирулентлик омиллари ва массивлигига боғлиқ ҳолда иммун жавобини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга. Шу сабабли турли бактериал этиологияли йирингли яллиғланиш касалликларида беморлар иммун статусига баҳо бериш, иммун тизимини ҳужайравий ва гуморал кўринишлари параметрларини аниқлаган ҳолда иммун статусни баҳолаш табақалаштирилган ёндашув муҳим аҳамиятга эга [8, 10, 13].

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда ушбу илмий-тадқиқот ишимизнинг мақсади сурункали йирингли гайморитлар кузатилган катта ёшли беморлар иммун тизими асосий кўрсатгичларини аниқлаш, улар ўзгаришлари асосий ҳусусиятларини ўрганиш асосида касаллик якуни истиқболини кўрсатиб берувчи иммунологик мезонлар яратиш бўлди.

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Катта ёшли беморларда сурункали гайморитлар кечиш ва даволаш динамикасида улар қўзғатувчиларини аниқлашнинг ташҳисий қийматини баҳолаш усулини ишлаб чиқиш.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Мақсадни амалга ошириш учун жами 107 нафар сурункали йирингли гайморитлар ташҳисланган беморлар тадқиқотларга жалб этилди. Улар ёши 19-60 ёш оралиғида бўлиб, кузатув этилганларнинг 42 на-

фари аёллар (39,25%) ва 65 нафари эркаклар (60,75%) бўлди. Шунингдек тадқиқотларга жалб қилинган беморларнинг 74 нафари (69,16%) шаҳарда доимий истиқомат қилувчилар бўлса, 33 нафари (30,84%) қишлоқларда яшовчилар бўлди. Барча беморларга кўрсатилган ташҳис клиник-инструментал ва лаборатор текширишлар асосида қўйилди, барча ташҳислар бактериологик текшириш натижалари асосида тасдиқланди.

Жами беморлар ташҳислари клиник, инструментал, бактериологик ва бошқа лаборатория усуллари билан International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 th Revision Version асосида текширилган ва ишлов берилган.

Биологик материални йиғиш (патологик ўчоқдан йиринг) ва уни бактериологик лабораторияга етказиш анъанавий усуллар ёрдамида амалга оширилди. Патогенларни аниқлаш ва фарқлаш Бергейнинг тизимли бактериология қолланмасига мувофик амалга оширилди (Bergey's Manual Systematic Bacteriology) [12]. Культураларни турлараро ва турлараро идентификациялаш уларнинг асосий таксономик белгиларини аниқлашга асосланган эди. Этиологик аҳамиятга эга патогенлар 104-105 КХКБ/мл дан ортиқ концентрацияга экилган. «HiMedia» (Hindiston) нинг тижорат маданият воситаларидан фойдаланилди.

Антимикроб препаратларга резистентликни ўрганиш учун диско-диффузион усулдан фойдаланилди [13]. Усулнинг моҳияти ташувчидаги (қоғоз диск) антибактериал препаратнинг зич озиқ муҳитга (Мюллер-Хинтон муҳити) диффузияси орқали антибактериал препарат концентрациясининг минимал сўндирувчи концентрациядан юқори бўлган зонасида 1,5х108КҲҚБ/мл концентрациядаги ўрганилаётган культура унишининг сўндирилишига асосланган. Эмлашнинг зичлиги (ўрганилаётган микроорганизмларнинг суспензияси) 0,5 MacFarland (лойқалик стандартига мувофиқ)га ўрнатилди ва тайёрланган-дан кейин 15 минут ичида фойдаланилди. Агар 4 мм қатламли Петри идишларига куйилди (диаметри 90 мм бўлган Петри идишида 20 мл агар билан) ва дарҳол фойдаланилди. Стандарт эмлаш 2 мл ҳажмдаги озуқавий муҳит билан Петри идишларига пипетланган. Биз «HiMedia» (Hindiston) дан стандартлаштирилган тижорат дискларидан фойдаландик. Дисклари бўлган флаконлар иш бошланишидан 1 соат олдин музлатгичдан олинган.

Озиқ муҳитда униш диаметрига қараб, сезгир (S), шартли-резистент (SR) ва резистент (R) штаммлар баҳоланди.

Натижалар интерпретацияси Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Pseudomonas aeruginosae, Enterobacteriaceae оиласи учун алоҳида ўрганилди. Ҳар бир қўзғатувчига турли антибиотикларга мос бўлган ўсиш зонаси диаметрига (мм) қараб, берилган тавсиялар [13] асосида амалга оширилди.

Илмий-тадқиқот ишида ҳозирги кунда оториноларингологик амалиётда кенг қўлланилаётган қуйидаги антибиотиклар шимдирилган "қоғоз диск"ларнинг микроорганизмларга резистентлик даражаси ўрганилди ва баҳоланди: амоксиклав, ампиокс, гентамицин, доксациллин, канамицин, левомицетин, тетрациклин, цефазолин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, цефоперазон эритромицин - жами 12 та.

Тадқиқот давомида 107 сурункали йирингли гайморит билан касалланган беморлар танлаб олинди. CD лимфоцитларнинг миқдорий кўрсаткичлари моноклонал антитаналар орқали розетка ҳосил қилиш усули билан аниқланди. ИФА усули орқали беморларда IgA, IgM, IgG, IL-6, IL-17A ва бир занжирли ДНК миқдорлари аниқланди.

Олинган материални статистик қайта ишлаш биотиббиёт тадқиқотлар дастурлари ёрдамида «Pentium IV» процессорлари асосидаги шаҳсий компьютерда вариацион статистика усули билан амалга оширилди. Тадқиқотни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларидан фойдаланилган.

Клиник-инструментал ва лаборатор усуллар оториноларингология ва клиник иммунологияда кенг қўлланиладиган усуллар бўлиб, бугунги кунда илмий ҳамда амалий тиббиётда кенг қўлланилади. Микробиологик ва статистик усуллар бўлса анъанавий бўлиб, ишончли натижалар олиш ва асосли хулосалар қилиш учун етарлидир.

ТАДКИКОТ НАТИЖАЛАРИ ВА МУХОКАМА

Беморлардан олинган биологик ашёдан (йиринг) қуйидаги қўзғатувчилар ундириб олинди: P.aerugenosa (29,3), E.coli (19,6%), S.aureus (11,4%), Klebsiella spp (11,4%), S.viridans (10,2%), S.epidermidis (10,2). Аниқланишича грамманфий бактериялар граммусбат кокклларга нисбатан кўп ундириб олингани ҳолда, микроорганизмлар ассоциациялари монокультураларга нисбатан кўп аниқланган. Бизнинг бошқа натижаларимизга кўра ўткир гайморитларда бунинг айнан тескарисини кузатган эдик.

Сурункали йирингли гайморитлар ташҳиси қўйилган беморлар иммун статусини баҳолаш бўйича олинган натижалар кўрсатишича, улар периферик қондаги лейкоцитлар миқдорий кўрсаттичи назорат гуруҳи кўрсатгичларидан ишонарли равишда 1,23 мартага ошганлиги аниқланди ($P<0,001$) – 1жадвал.

Беморлар қонидаги умумий лимфоцитлар нисбий кўрсатгичи назорат гуруҳига нисбатан ишонарли равишда 1,31 мартага камайган бўлса ($P<0,05$) мутлоқ миқдорларда ишонарли фарқ аниқланмади ($P>0,05$), бу ҳолат мутлоқ сонларда ўзгаришлар тез вужудга келмаслигини кўрсатган.

Т-лимфоцитлар тизими лимфоцитлар орасида энг кўп учрайдигани бўлиб, кўплаб субнокульциялардан иборат, улар орасида энг аҳамиятлилари Т-хелперлар/индукторлар, ва Т-супрессорлар/цитотоксик лимфоцитлардир. Т-лимфоцитлар организмда ҳужайравий иммунитет реакциялари ва антиген гомеостази устида иммунологик назоратни амалга ошириш маълум [11, 18, 24, 33].

Iжадвал

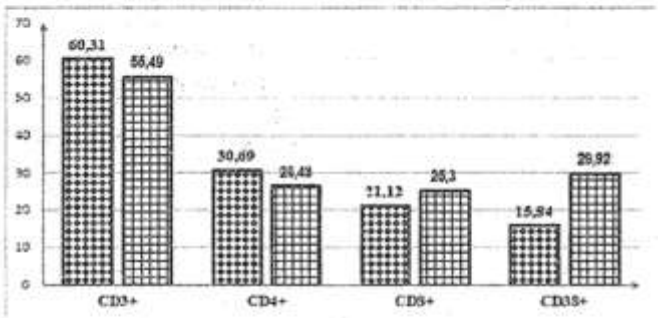
Суруикали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар хужайравий иммунитети кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Тадқиқот гуруҳлари	
		Назорат гуруҳи, n=15	Асосий гуруҳ, n =107
Лейкоцитлар	109/л	6400±85	7840±123* ↑
Лимфоцитлар умумий сони	%	30,86±0,97	23,51±1,08* ↓
	1 мл қонда	1975±62	1843±85 ↔
CD3+-лимфоцитлар	%	60,31±1,20	55,49±1,05* ↓
	1 мл қонда	1191±24	1023±19* ↓
CD4+-лимфоцитлар	%	30,69±0,80	26,48±0,99* ↓
	1 мл қонда	606±16	488±18* ↓
CD8+-лимфоцитлар	%	21,12±0,68	25,30±1,18* ↑
	1 мл қонда	417±13	485±22* ↑
ИРИ	бирлик	1,45±0,01	1,05±0,02* ↓
CD23+-лимфоцитлар	%	18,73±0,50	30,83±0,94* ↑
	1 мл қонда	370±10	568±17* ↑
CD38+-лимфоцитлар	%	15,84±0,55	29,92±1,12* ↑
	1 мл қонда	313±11	551±21* ↑
CD71+-лимфоцитлар	%	29,16±0,90	28,90±0,96 ↔
	1 мл қонда	576±18	533±18* ↓

Эслатма: * - назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑,↓ - ўзгаришлар йўналишлари; ↔ - ишонарли фарқ йўқ.

Шуни инобатга олган ҳолда СД3+-маркёр тутувчи Т-лимфоцитлар (СД3+-лимфоцитлар) мос равишда СД4+ ва СД8+- маркёрлар тутувчи СД4+ ва СД8+ лимфоцитлар нисбий ва мутлоқ миқдорлари аниқланди. Олинган натижалар беморларда СД3+-ҳужайралар нисбий ва мутлоқ миқдорлари назорат гуруҳи параметрларидан мос равишда 1,09 ва 1,16 мартага ишонарли равишда камайганини кўрсатди (P<0,05).

Маълумки, СД4+- ҳужайралар организмга тушган антиген аниқлай олгач, интерлейкинлар (ИЛ-2 ва ИЛ-4) интерферон синтез қила бошлайди, антигенлар ҳақида ахборотни В-лимфоцитларга етказади, бошқача айтганда иммун тизими фаолиятида муҳим ўрин тутади, шу сабабли ҳам улар кўрсатгичларини ўрганиш катта аҳамиятга эга [15, 17]. Тадқиқот давомида СД4+- ҳужайраларни ўрганиш улар нисбий ва мутлоқ миқдорининг камайганлиги қайд этилди, агар улар нисбий кўрсатгичи беморларда соғлом одамлар параметрларига нисбатан 1,16 мартага ишонарли даражада камайган бўлса, мутлоқ ўхшаш бўлади, яъни камайиш 1,24 мартани ташкил этади (P<0,05). СД4+-ҳужайраларнинг миқдор жиҳатдан камайиши иммун тизими фаолияти пасайганидан далолатдир (1расм).



1 расм. Сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган беморлар иммун тизими Т-бўғини кўрсаткичлари, %.

Т- лимфоцитлар (СД3+-ҳужайралар) субпопуляцияларидан яна бири бу Т-супрессорлар/цитотоксик лимфоцитлардир (СД8+-лимфоцитлар). Нисбий миқдори соғлом одамларда (назорат гуруҳи) ўртача 21,12±0,68 % ни ташкил этган бўлса, ўрганилаётган пациентларда ўртача 25,30±1,18 % гача ошди (ишонарли фарқ 1,20 марта, (P<0,05). Агар СД8+- ҳужайраларнинг организм иммун тизими кечадиган иммун жавобини сўндириш антителолар ҳосил бўлиш жараёнини тормозланишини ҳисобга олсак, иммунодефицит ривожланаётган организм фаолиятига янада салбий таъсири намоён бўлади.

Иммунорегулятор индекс ИРИ СД4+-ҳужайраларнинг СД8+-ҳужайраларга нисбатан бў-

либ, соғлом одамларда 1 бирлик ва ундан кўп бирликни ташкил этади. Ушбу индексни кўрсатгичнинг пасайиши иммун тизими фаолиятининг жиддий ёмонлашгани белгисидир [16]. ИРИ иммун тизими ҳимояловчи ҳужайраларнинг ҳолатидаги пасайишини билдиради. СД4+- ва СД8+-ҳужайраларининг пасайиши ва кўпайиши катта аҳамиятга эга маълумотни бермасада, улар нисбати иммун статус тўғрисида аниқ маълумот беради, айниқса ушбу кўрсатгични динамикада ўрганиш иккиламчи иммунодефицит ривожланиш даражаси тўғрисида ахборот беради.

Бизнинг ҳолатимизда соғлом одамларда ИРИ 1,45±0,01 бирликни ташкил этган бўлса, беморларда 1,38 мартага ишонарли пасайиб (P<0,001), 1,05±0,02 бирликкача пасайди. ИРИ сурункали йирингли гайморит ташхисланган беморлар иммун тизимидаги иммунодефицит даражасини аниқлаш имконини берди.

Маълумки, СД38+-ҳужайралар сурункали яллиғланиш жараёнларида миқдор жиҳатдан кўпаяди, чунки улар Т-киллерлар сифатида организмдаги бегона антигенларга қарши курашиш хусусиятига эга [17]. Т-лимфоцитлар тизими вакили сифатида уларнинг ҳам нисбий ва мутлоқ миқдорлари ўрганилади. Аниқланишича, улар нисбий ва мутлоқ миқдорлари ўрганилган беморларда кўрсатгич назорат гуруҳига нисбатан кескин ошган - мос равишда 1,89 мартага (15,84±0,55% га қарши 29,92±1,12, (P<0,001), ва 1,76 мартага (313±11мкл га қарши 551±21мкл, (P<0,001). Бундай миқдорда ошиши сурункали яллиғланиш жараёни давом этаётгани, ремиссия кузатилмаётганлигининг белгисидир. Ушбу лимфоцитни сурункали яллиғланиш жараёни якунининг истиқболини белгилашда фойдаланиш муҳим клиник-иммунологик аҳамият касб этади.

Шундай қилиб, сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар иммун тизимининг Т-бўғинини ўрганиш натижалари Т-лимфоцитлар ва улар регулятор субпопуляциялари нисбатан ва мутлоқ миқдорларида дисбаланс бўлганини кўрсатди. Ушбу дисбаланс СД3+-ҳужайраларнинг асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,09 мартага камайиши, СД4+--ҳужайраларининг 1,16 мартага пасайиши, СД8+-ҳужайраларининг 1,20 мартага ошиши, ИРИ нинг 1,38 мартага камайиши ҳамда СД38+-ҳужайраларининг 1,89 мартига ишонарли кўпайиши билан ифодаланган. Иккиламчи иммунодефицит ривожаланиши билан характерланади. Ушбу дисбаланс йирингли-яллиғланиш касалликлари учун характерли бўлиб, сурункали йирингли гайморитлар учун ўзига ҳос томони ИРИ нинг кескин 1,38 мартага камайиб, СД38+-ҳужайраларнинг 1,89 мартага ишонали равишда ошишидир. Шундан келиб чиққан ҳолда ИРИ ва СД38+-ҳужайралари параметрларини ушбу патологияда аниқлаш зарур деб ҳисоблаган ҳолда уларни сурункали йирингли гайморитлар кечиш якуни истиқболини аниқлаш учун иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилади. СД71+- ҳужайралар бўйича асосий ва назорат гуруҳлари орасида ишонарли тафовут йўқлигини кўрсатади.

Иммун тизимининг Т- ва В-бўғинлари билан бир қаторда ушбу патологияда эрта фаоллашиш (СД25+-ҳужайралар) апоптозга жавобгар маркёрлар сақловчи (СД95+-ҳужайралар) лимфоцитлар нисбий ва мутлоқ параметрлари асосий ҳамда назорат гуруҳлари ўртача кўрсатгичлари бўйича қиёсий таҳлил қилинган ҳолда келтирилади.

Маълумки, СД25+-ҳужайралар фаоллашган Т-лимфоцитлар бўлиб, юзасида эрта фаоллашиш маркёри тутади, улар ИЛ-2 га қарши рецептор сифатида Т-лимфоцитлар юзасида намоён бўлади. Ушбу СД95+-ҳужайралар антитело ҳосил бўлиш жараёни ва цитотоксикликни стимуллайди. Шунингдек, иммун статусни ўрганиш жараёнида аниқланган СД95+-маркёри Fas- антигенни экспрессия қилувчи, ҳужайраларни билвосита апоптозга киришини таъминловчи лимфоцитларни аниқлаш имконини беради. Ушбу маркёрни тутувчи лимфоцитлар СД95+-ҳужайралар ёки лимфоцитлар деб аталади.

Сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморларда СД25+-лимфоцитлар тутувчи лимфоцитлар миқдорини аниқлаш шуни кўрсатдики (2 жадвал), СД25+-лимфоцитлар нисбий ва мутлоқ миқдорлади асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишонарли ошган (P<0,001). Бу нисбий миқдорлардаги фарқ мос равишда 1,32 ва 1,16 мартани ташкилэтганини кўрсатди (P<0,001).

2 жадвал

Сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар эрта фаоллашиш ва апоптозга жавобгар маркёрлар сақловчи лимфоцитлар миқдорий параметрлари

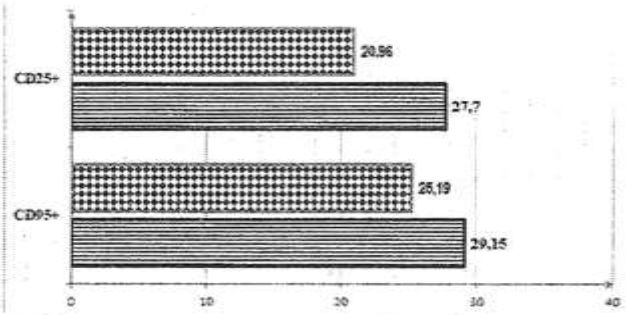
Кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Тадқиқот гуруҳлари	
		Назорат гуруҳи, n=15	Асосий гуруҳ, n =107
CD25+-лимфоцитлар	%	20,96±0,82	27,70±0,99*↑
	1 мл қонда	414±16	511±18* ↑
CD95+-лимфоцитлар	%	25,19±0,99	29,15±0,99* ↑
	1 мл қонда	498±19	537±18* ↑

Эслатма: * - назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑,↓ - ўзгаришлар йўналишлари.

Ушбу лимфоцитлар мутлоқ миқдорлари бўйича хам юқоридаги тенденцияни кузатдик, яъни иккала параметр хам асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишонарли юқори бўлди-мос равишда 511±18

мкл 537±18 мкл га қарши 417±16мкл ва 498±19 мкл, P<0,001), фарқлар 1,23 ва 1,07 мартани ташкил этгани келтирилган 3.2-жадвалдан кўриниб турибди.

СД25+ ва СД95+-ҳужайраларнинг нисбий миқдорлари қиёсий тарзда 2 расмда келтирилган.



2 расм. Сурункали йирингли гайморитлар билан хасталанган беморларда эрта фаоллашиш ва апоптозга жавобгар маркёрлар сақловчи лимфоцитлар қиёсий параметрлари.

Келтирилган 3.2-расмдан гуруҳлар орсидаги ишонарли фарқ яққол кўринган бўлиб, ўрганилаётган патологияда ушбу ҳужайралар ўзгаришлар тенденциясини кўрсатган.

Шундай қилиб, сурункали йирингли гайморитларда эрта фаоллашиш ва апоптозга жавобгар маркёрлар сақловчи лимфоцитлар (СД257- ва СД95+-лимфоцитлар) нисбий ва мутлоқ миқдорларини ўрганишнинг уларнинг барча параметрлари асосий гуруҳдаги беморларда назорат гурухига мансуб соғлом шахсларга нисбатан ишонарли равишда ошгани кузатилди. Нисбий параметрлардаги гуруҳлараро фарқлар кўрсатгичлари мутлоқ параметрларга нисбатан бирмунча кўпроқ кузатилди, аммо ўзгаришлар тенденцияси бир хил бўлди. Бу ҳолат турли антигенлар стимуллияцияси натижасида Т-лимфоцитлар фаоллашиши даражасини кўрсатиб, иммун тизими фаолиятининг кўпайганидан далолатдир. СД95+-лимфоцитлар миқдори ошиши эса ҳужайраларнинг аппоптозга тайёрларлиги ошиши билан изоҳланади.

Маълумки, иммуноглобулинлар қон зардобидаги махсус гликопротеинлар бўлиб, плазматик В-лимфоцитлар томонидан синтез қилинади, организмга антигенлар тушганда улар концентрацияси ошади, бугунги кунда уларнинг бешта синфи мавжуд бўлиб, барчаси клиник аҳамиятга эга. Йирингли-яллиғланиш жараёнларида аҳамиятлилари IgA, IgM, IgG бўлганлиги сабабли, айнан шу синфларни аниқлашни лозим топдик.

Сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар қон зардобида улар госпитализация қилиниши муддатида ўрганилган иммуноглобулинлар синфларида назорат гурухи кўрсатгичларига нисбатан турлича ўзгаришлар аниқланди (3жадвал).

3 жадвал

Сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар қон зардобидаги асосий иммуноглобулинлар концентрацияларининг қиёсий кўрсаткичлари, г/л

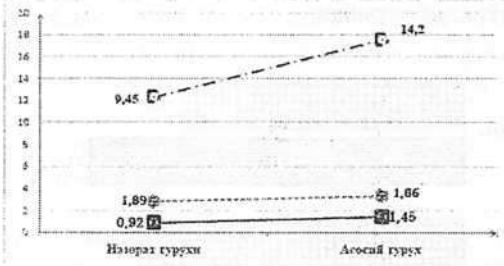
Кўрсаткичлар	Тадқиқот гуруҳлари	
	Назорат гуруҳи, n=15	Асосий гуруҳ, n =107
IgA, г/л	1,89±0,08	1,86±0,09
IgM, г/л	0,92±0,04	1,45±0,07* ↑
IgG, г/л	9,43±0,27	14,20±0,65* ↑

*Эслатма: * - назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑ - ўзгаришлар йўналиши.*

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, энг кўп миқдорда учраган IgG бўлиб, ўртача кўрсатгичи 14,20±0,65 г/л ни ташкил этди, бу эса назорат гурухи ўртача параметрларидан (9,43±0,27 г/л) 1,51 мартага ишонарли равишда кўп бўлди (P<0,001). Ушбу иммуноглобулинларнинг қондаги барча антигенларнинг 75% ини ташкил этишини ҳисобга олсак, улар миқдори ошиши клиник иммунологик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Шунингдек, улар антиген тушган кундан бошлаб, бешинчи кундагина аниқ бўлимини ҳисобга олсак, йирингли-яллиғланиш жараёни беморларда мурожат қилган куни билан мос келмаслиги, ундан олдин бошланганидан далолат беради. IgG нинг меъёри кўп миқдорда учраши эса организм иммун тизимининг кучли фаолият юритишидан ва антигенларнинг етарли даражада ишлаб чиқарилишидан далолатдир. IgG га ўхшаш ошиш тенденцияси IgM да хам кузатилди, улар ўртача миқдорда беморларда 1,45±0,07 г/л ни ташкил этган ҳолда назорат гуруҳига мансуб соғлом шаҳслар кўрсатгичларидан (0,92±0,04 г/л) 1,58 марта ишонарли кўплиги аниқланди (P<0,001) – 3расм.

Антиген билан алоқа қилингач, биринчи беш кунда кўп миқдорда ушбу иммуноглабулин ишлаб чиқариш, кейинчалик улар концентрацияси камайиб боришини инобатга олсак, ушбу миқдор IgM нинг

энг максимал концентрацияси эмаслиги кўринади.



3 расм. Сурункали йирингли гайморитлар ташҳисланганлар қон зардобидаги иммуноглобулинлар солиштирма кўрсаткичлари, г/л (IgG – қизил ранг; IgA – яшил ранг; IgM – бинафша ранг).

IgA нинг қон зардобидаги концентрацияси соғлом шахсларда хам (назорат гурухи), ўрганилаётган беморларда ҳам (асосий гуруҳ) амалий жиҳатдан бир биридан ишонарли даражада фарқ қилмади- мос равишда 1,89±0,08 г/л га қарши 1,86±0,09 г/л (P≤0,05). Олинган натижалардан кўриниб турибдики, йирингли яллиғланиш касалликлари ва уларнинг қўзғатувчилари, туридан қатъий назар, ушбу иммуноглобулин қон зардобидаги концентрациясига таъсир этмади. Агар IgA нинг асосий функцияларидан бири ҳимоянинг биринчи эталони сифатида шиллиқ қаватлар юзасига ишлаб чиқарилишини, у ерда қўзғатувчиларга қарши фаолият юритишини ҳисобга олсак, қон зардобидаги концентрацияси ўзгармагани ушбу иммуноглобулиннинг йирингли- яллиғланиш жараёнида иштироки аҳамиятсиз эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар қон зардобидаги IgA, IgM, IgG лар концентрацияларини ўрганиш шуни кўрсатадики, IgA, IgM, IgG лар миқдори беморларда назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 1,51 ва 1,58 марта ишонарли равишда ошгани аниқланди. Юқоридагиларни инобатга олиб, учала иммуноглобулинларни ҳам ўрганилаётган нозологик бирликда диагностик ва прогностик мезонлар сифатида тавсия этилмайди.

Цитокинлар ва аутоантитаналар даражасини ўрганиш учун биз сурункали йирингли гайморит билан оғриган аутоиммун ва онкологик касалликларсиз 55 нафар беморни танладик. Сурункали персистик инфекциянинг турли кўринишлари билан боғлиқ бўлган иммунологик кўрсаткичлар орасида энг информацион ҳисобланган, ҳамда яллиғланиш жараёнини амалга оширишда иштирок этадиган IL-6 - яллиғланишнинг ўткир босқичида оқсиллар синтезини ва иммун реакциясида - Т ва Б лимфоцитларининг кўпайиши ва фарқланишини рағбатлантиради.

Биз қон зардобида яллиғланишга қарши ситокин IL-6 синтезини назорат гуруҳи билан солиштириб таҳлил қилдик. Барча текширилган беморларда қон зардобида IL -6 нинг ортиши кузатилди (зардоб 31,6±4,1).(4 жадв)

4 жадвал

Беморларда қоннинг иммунологик кўрсаткичлари сурункали йирингли синусит билан

Кўрсаткичлар		Қон зардобида
IL -6	4,28±1,2 пг/мл (назорат)	31,6±4,1*
IL -17A	6,21±1,7 пг/мл (назорат)	27,8±2,3*

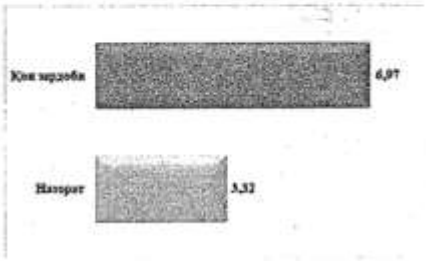
Еслатма:*-P≤0,05 касалликнинг оғир шакли бўлган беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан кўрсаткичларнинг сезиларли фарқи; • -P≤0,05 касалликнинг ўртача шакли бўлган беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан кўрсаткичлардаги сезиларли фарқ.

IL-17A кўп функцияли IL-17 цитокинлари гуруҳининг энг кўп ўрганилган вакилидир [3, 10, 14]. У онкоген алфа ва IL-8 ўсишини тартибга солувчи хемокинлар ишлаб чиқаришни фаоллаштириш учун масъул бўлиб, кенг биологик функцияларга эга. Ушбу цитокин таъсирида микроорганизмларни киритилишига жавобан макрофаглар, эпителий ҳужайралари ва Т ҳужайралари томонидан синтез қилинган IL-6 ишлаб чиқарилиши фаоллаштиради. IL-17A бир қатор иммун тизим билан боғлиқ касалликларнинг патогенезида муҳим рол ўйнайди ва эффектор цитокин ҳисобланади. Шунингдек, у юқори нафас йўлларининг шиллиқ пардаларини бактериялар, замбуруғлар ва вируслар билан зарарланишида ҳимоя ролини ўйнайди. [5, 14,18].

Шу муносабат билан биз беморларнинг ушбу гуруҳида IL-17A концентрациясини ўргандик. Беморларнинг асосий гуруҳида қон зардобида IL-17A концентрацияси назорат кўрсаткичларидан 4,4 баравар юқори бўлган (P≤0,05).

Шундай қилиб, IL-6 ва IL-17A даражасининг аниқланган хусусиятлари унинг йирингли гайморитда сурункали жараённинг оғирлигини шакллантиришга муҳим ҳисса қўшишини тасдиқлаб, IL-6 билан синергик ўзаро таъсир натижасида зарарланган ҳужайраларни апоптоздан ҳимоя қилади.

Замонавий маълумотларга кўра, турли бактериал ва вирусли инфекциялар иммунтолерантликни индукциялашини келтириб чиқариши мумкин, бу эса аутоиммун патологиянинг ривожланишига олиб келади. Шунинг учун биз бир занжирли ДНКга қарши ишлаб чиқариладиган G гуруҳига таълукли антитаналарни аниқладик.



4 расм. Сурункали йирингли синусит билан оғриган беморларда бир занжирли ДНКга қарши антитаналар даражаси.

Аутоиммун маркерлар даражасини кўриб чиқишда маълум бир ўзгаришлар аниқланди. Асосий гуруҳдаги беморларнинг қон зардобида IL-17 га ўхшаб бир занжирли ДНКга аунтоиммун антитаналар кўрсаткичи сезиларли даражада ошди. Бир занжирли ДНК га қарши антитаналар даражаси беморларнинг 37 фоизида (n=20) назорат гуруҳига нисбатан 2,1 марта сезиларли даражада ($P \leq 0,05$) юқори бўлганлиги аниқланди (6,97 ± 1,8 пг/мл га нисбатан 3,32 ± 0,2 пг/мл).

ХУЛОСА

Тадқиқот гуруҳимиздаги беморлар маълумотларини таҳлил қилганимизда асосий яллиғланиш цитокинларнинг (IL-6, IL-17A) кўпайиши ва аутоиммун касалликларга хос бўлган антитаналарнинг (бир занжирли ДНКга G гуруҳ антитаналари) мавжудлиги аниқланди, бу эса юқори нафас йўллари сурункали инфеционн касалликлари асоратларнинг ривожланишини олдини олиш учун қўшимча диагностик усулларни кўллашни талаб қилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Бубнова Н.А. Обобщённый опыт применения ронколейкина® (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей / Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова . – 3-е изд., обновл. и испр. – Санкт-петербург : СИНЭЛ.– 2021. –142 с.
2. Горбачева И. А., Донская О. С., Попов Д. А., Сычева Ю. А., Осинцева Я. Е., БабаеваС.Э., Рязанцева Е. С. Одонтогенный синусит – мультидисциплинарная проблема. Российская оториноларингология. –2021.–20(1):27–34
3. Е.В.Белова, Т.А.Капустина, А.Н.Маркина. Особенности течения острого синусита у детей, ассоциированного с клеточной инфекцией/ Детская оториноларингология. трудный пациент №2-3, Том 14. – 2016.г. Красноярск. –39-42 с.
4. М. Т. Насретдинова, А. А. Хайитов. Наша тактика при хирургическом лечении кистозных поражений гайморовых пазух/ Доктор ахборотномаси № 2/ (94)—2020 - 71-73 с.
5. Парилова О.В., Капустина Т.А., Маркина А.Н., Белова Е.В. Особенности иммунного ответа у больных с обострением хронического верхнечелюстного синусита, сопряженного с внутриклеточной бактериальной инфекцией // Инфекция и иммунитет.– 2019. –№5-6.– С. 687–694
6. Т.А. Капустина, Е.В. Белова. Особенности течения верхнечелюстного синусита у детей с верифицированной хламидийной инфекцией/актуальные вопросы педиатрии/ ВЕСТНИК РАМН - 2013,-№ 10. 22-25 с.
7. Blum S., Schiffrin EJ Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? // Curr. Issues Intest. Microbiol. – 2013. – Vol.4. – N2. – P.53-60.
8. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations. Methodological instructions. MUK 4.2 1890-04 // Collective authorship. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. –Moscow. – 2014. – T.6. – No. 4. – 306-359 p.
9. Faure H., Mahy S., Soudry A. Factors influencing the prescription or non-prescription of antibiotics by general practitioners //Med. Mal. Infect. – 2019. – Vol. 39. – N9.– P.714-721.
10. Khatipova M.T., Abdukadyrov A. Opyt lecheniya odontogennyx gaymoritov s uchetom osobennostey microflory. //Stomatology. - Tashkent.– 2021. – #1-2. – S.90-94.

УДК:166.155.194:616.72-002.77

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Хамдамов Б.З.[1], Набиева У.П.[2], Эшбеков М.А.[3], Агзамова Т.А.[4]
[1]Бухарский государственный медицинский институт,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[3]Самаркандский государственный медицинский университет,
[4]Ташкентский педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

Долзарблиги. *Сўнгги йилларда ГН ривожланишининг "иммундисрегуляцияси", биринчи навбатда Т-лимфоцитлар билан боғлиқлигини исботловчи ишончли маълумотлар олинди. Тажрибалар ИФН-Д нинг фаолияти билан боғлиқ адаптив иммун жавобнинг ҳужайра воситачилигидаги механизмининг (Th1-тури) гломерулага зарарли таъсир кўрсатди. Шундай қилиб, ГН патогенезида цитокинларнинг муҳим роли ҳақида таассурот пайдо бўлади. Бироқ, ГН нинг турли хил вариантлари бўлган беморларда қонда айланиб юрадиган про- ва яллигланишга қарши цитокинларни ўрганиш бўйича фақат изоляция қилинган тадқиқотлар маълум.*

Мақсад. *Иммун тизими воситачиларининг гломерулонефритнинг турли клиник шаклларини ривожланишига таъсирининг иммунопатогенетик механизмларининг хусусиятларини ўрганиш.*

Натижалар ва хулоса. *Цитокин даражасининг якуний қийматларига кўра, шуни таъкидлаш керакки, ГН нинг нефротик шакли бўлган беморларда ИЛ-1 нинг минимал қийматлари нефротик шакли бўлган беморлар, фақат ИЛ-10 даражаси қолди узоқ вақт давомида юқори, ўртача қиймати, даволанишнинг бошида бўлгани каби, беморларнинг бошқа гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан минимал қийматга эга эди. Бундан ташқари, нефротик ГН билан даволаш охирида ИФН-ассоциянинг энг паст қийматлари қайд этилди. Даволаш охирида гипертензив шакли бўлган беморларнинг цитокин профили бошқа беморлар гуруҳларига нисбатан ИЛ-8нинг камайтирилган қиймати билан нефротик ГН бўлган беморлар билан бирлаштирилган. Аралаш ГН билан ИЛ-1 рсхк, ИЛ-10, ИФН рсхква ИЛ-1 рсхк/темир йўл рсххнинг юқори қийматлари аниқланди.*

Калит сўзлар: *гломерулонефрит, клиника, цитокинлар, интерлейкинлар.*

SUMMARY

Relevance. *In recent years, convincing data have been obtained proving the connection of the development of GN with "immune dysregulation", primarily concerning T-lymphocytes. Experiments have shown a damaging effect on the glomeruli of a cell-mediated mechanism (Th1-type) of an adaptive immune response associated with the activity of IFN-γ. Thus, the impression is created about the important role of cytokines in the pathogenesis of GN. However, only isolated studies are known on the study of pro- and anti-inflammatory cytokines circulating in the blood in patients with various variants of GN.*

Objective. *To study the features of immunopathogenetic mechanisms of the effect of immune system mediators on the development of various clinical forms of glomerulonephritis*

Results and conclusion. *According to the final values of cytokine levels, it should be noted that in patients with the nephrotic form of GN, the minimum values of IL-1β, RAIL-1β and IL-8 detected at the beginning of treatment remained.In patients with nephrotic form, only the level of IL-10 remained high for a long time, the average value of which, as at the beginning of treatment, had a minimal value relative to the indicators of other groups of patients. In addition, with nephrotic GN, the lowest values of IFN-γ were recorded at the end of treatment. The cytokine profile of patients with hypertensive form at the end of treatment combined with that of patients with nephrotic GN with a reduced value of IL-8 relative to other groups of patients. With mixed GN, high values of IL-1β, IL-10, IFN-γ and IL-1β/RAIL-1β were detected.*

Keywords: *glomerulonephritis, clinic, cytokines, interleukins.*

Гломерулонефрит (ГН) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, в патогенезе которого ведущую роль играют иммунологические нарушения [2].

Действие цитокинов на клетки осуществляется: аутокринно – на клетки, которые секретируют данный цитокин; паракринно – на клетки вокруг секретирующей клетки; эндокринно-дистанционно – на клетки любых других органов и тканей после попадания цитокинов в циркулирующее русло крови. Образование и высвобождение цитокинов – это кратковременный и жестко регулируемый процесс; ха-

рактерным является и то, что продукция одного цитокина влияет на активность ряда других [5]. Цитокины являются локальными медиаторами, поэтому имеет смысл определять их уровни в биологических жидкостях (сыворотка, моча, плазма, цереброспинальная и синовиальная жидкости и др.). Дополнительную информацию о состоянии иммунной системы можно получить при исследовании свойства клеток крови к продукции цитокинов in vitro. При исследовании in vitro удачной моделью являются мононуклеары, преимущественно за счет их доступности (для исследования можно использовать цельную кровь). Уровни цитокинов в сыворотке крови отображают текущее функциональное состояние иммунной системы и развитие защитных реакций, отражающее синтез цитокинов клетками организма in vivo. Определение уровней цитокинов in vitro показывает функциональное состояние клеток [6].

В последние годы получены убедительные данные, доказывающие связь развития ГН с «иммунной дисрегуляцией», касающейся прежде всего Т- лимфоцитов. В экспериментах показано повреждающее действие на клубочки клеточно-опосредованного механизма (Th1-типа) адаптивного иммунного ответа, связанного с активностью IFN-γ [4,5]. Таким образом, создается впечатление о важной роли цитокинов в патогенезе ГН. Однако известны лишь единичные работы по исследованию циркулирующих в крови про- и противовоспалительных цитокинов у больных различными формами ГН. Так, описано повышение уровней TNF-α, IL-2 и снижение IL-6 и IL-10 у детей с нефротической формой ГН в острой стадии заболевания [2,3]. Другие исследователи также подтвердили повышение уровня IL-2 в сыворотке крови у взрослых больных нефротической формой ГН. Однако не существует к настоящему времени целостного представления о роли циркулирующих в крови цитокинов в развитии нефротического синдрома (НС) у взрослых пациентов с ГН, а также других клинических форм ГН – гипертонического, мочевого (латентного) и смешанного.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности иммунопатогенетических механизмов воздействия медиаторов иммуннореактивности при различных клинических формах гломерулонефрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании приняло участие 103 больных с ГН, в возрасте от 16 до 58 лет (средний возраст 35,6±2,8). Средняя продолжительность ГН у обследованных больных была равна 3,8±1,1 года. Диагноз установлен на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В зависимости от клинической формы ГН больные были разделены на четыре группы: I группа (n=28) – больные латентной формой ГН; II группа (n=25) – больные нефротической формой ГН; III группа (n=25) – больные гипертонической формой ГН; IV группа (n=25) – больные смешанной формой ГН.

Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» – это разновидность трехфазного ИФА. Определение концентрации интерлейкин- ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-γ проводили с использованием набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления патогенетической роли различных иммунологических факторов в патогенезе ГН мы провели определение уровня ряда различных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-γ) в сыворотке крови больных с ГН в ходе стационарного лечения (1-2й и 14-15й день) и практически здоровых людей.

При сравнительном анализе у больных с ГН при поступлении в стационар было выявлено отличие показателей уровня изученных цитокинов от показателей контрольной группы. Отличия наблюдались по уровню всех изученных цитокинов: ИЛ-1β – в 6,5 раза, ИЛ-8 – в 2,4 раза, ИЛ-10 в 2,7 раза, ИФН-γ – в 8,6 раза. Уровень RAИЛ-1β также был повышен, и отличался от уровня контрольной группы в 7,2 раза. Такая динамика уровня цитокинов сохранялась до конца стационарного лечения (14-15 день). А по уровню RAИЛ-1β и ИФН-γ было выявлено достоверное снижение в динамике стационарного лечения.

Следующим шагом нашего исследования было изучение цитокинового статуса больных в зависимости от клинической формы ГН (таб.1.). Сравнение проводилось между показателями одной отдельно взятой формой с показателями сборной группы, в которой объединены все остальные формы ГН. Так, в таб.1 представлены показатели больных с латентной формой и сборной группы, включающей нефротическую, гипертоническую и смешанную формы ГН.

Для латентной формы ГН было характерно низкие показатели провоспалительных цитокинов - ИЛ-1β, его рецепторного антагониста и ИЛ-8 как в начале, так и в конце лечения, а исходные показатели противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИФН-γ) были на довольно высоком уровне. При латентной форме ГН уровень экспрессии ИЛ-1β и RAИЛ-1β повышались однонаправленно, о чем можно судить по интегральному показателю, которое равно соотношению этих цитокинов (ИЛ-1β/RAИЛ-1β) в пределах контрольных цифр, а также у больных группы сравнения, то есть у объединенной группы других форм ГН наблюдался рост уровня ИЛ-1β преобладал над степенью продукции RAИЛ-1β, и в результате среднее значение данного интегрального показателя - ИЛ-1β/RAИЛ-1β в 2,89 раза превышало этот показатель в контрольной группе. При прохождении стационарной терапии у больных с латентной формой ГН существенных изменений в цитокиновом статусе не отмечено.

Таблица 1

Содержание цитокинов у больных с латентной формой ГН

Цитокины, пг/мл	Дни болезни	Контрольная группа n=20	Латентная форма ГН n=28	Другие формы ГН n=75	P
ИЛ-1β	1-2й	1,7±0,2	10,8±1,6	19,2±2,5	<0,05
	14-15й		7,1±1,1	24,6±3,1	<0,05
ИЛ-8	1-2й	2,4±0,3	2,5±1,1	5,1±2,1	>0,05
	14-15й		2,8±1,2	5,6± 1,2	>0,05
ИЛ-10	1-2й	2,5±0,8	4,8±1,7	3,8±1,5	>0,05
	14-15й		2,7±1,4	3,7±1,1	>0,05
RA ИЛ-1β	1-2й	43,2±6,7	380,3±24,6	412,9±31,8	<0,05
	14-15й		367,4±27,5	379,3±31,8	<0,05
ИФН-γ	1-2й	6,3±0,7	83,1±23,5	51,2±8,6	<0,05
	14-15й		54,7±26,7	52,4±6,4	<0,05

У больных с нефротической формой ГН изменения в уровне цитокинов были противоположными изменениям, которые были выявлены у больных с латентной формой болезни- уровни ИЛ-1β, RAИЛ-1β и ИЛ-8 были выше, чем у больных другими формами ГН, а уровень ИЛ-10 был ниже (табл. 2.). Содержание ИФН-γ у больных с нефротической формой ГН в конце лечения было ниже по сравнению со значением этого цитокина у больных с другими формами заболевания.

Таблица 2

Содержание цитокинов у больных с нефротической формой ГН

Цитокины, пг/мл	Дни болезни	Контрольная группа n=20	Нефротическая форма ГН n=25	Другие формы ГН n=78	P
ИЛ-1β	1-2й	1,7±0,2	107,1±21,6	11,2±2,5	<0,05
	14-15й		72,1±19,1	12,4±3,1	<0,05
ИЛ-8	1-2й	2,4±0,3	6,8±1,2	4,1±1,8	>0,05
	14-15й		5,7±1,1	3,9± 1,2	>0,05
ИЛ-10	1-2й	2,5±0,8	2,8±0,7	4,1±1,5	>0,05
	14-15й		2,7±1,1	2,9±1,1	>0,05
RA ИЛ-1β	1-2й	43,2±6,7	780,3±24,6	462,9±31,8	<0,05
	14-15й		567,4±27,5	393,3±31,8	<0,05
ИФН-γ	1-2й	6,3±0,7	73,1±33,5	75,2±12,6	<0,05
	14-15й		44,7±26,7	52,4±6,4	<0,05

У больных общей группы повышение уровня ИЛ-1β и RAИЛ-1β было равнозначным, вследствие чего интегральный показатель (ИЛ-1β/RAИЛ-1β), отражающий их баланс, не превышал контрольные показатели. А у больных с нефротической формой ГН этот интегральный показатель более чем в 3,2 раза был выше чем в общей группе, и в 4,5 раза относительно контрольной группы.

Для больных с гипертонической формой ГН было характерно низкие уровни ИЛ-8 и ИЛ-10 до лечения и высоким показателем Ra-ИЛ-1β (табл. 3.).

Таблица 3

Содержание цитокинов у больных с гипертонической формой ГН

Цитокины, пг/мл	Дни болезни	Контрольная группа n=20	Гипертоническая форма ГН n=25	Другие формы ГН n=78	P
ИЛ-1β	1-2й	1,7±0,2	14,1±21,6	14,2±2,5	<0,05
	14-15й		22,3±11,5	25,7±3,1	<0,05
ИЛ-8	1-2й	2,4±0,3	4,7±1,2	5,2±1,8	>0,05
	14-15й		5,2±1,1	3,8± 1,3	>0,05
ИЛ-10	1-2й	2,5±0,8	2,8±0,7	4,6±1,5	>0,05
	14-15й		2,7±1,1	2,9±1,1	>0,05
RA ИЛ-1β	1-2й	43,2±6,7	512,3±24,6	442,9±31,8	<0,05
	14-15й		767,4±27,5	386,3±31,8	<0,05
ИФН-γ	1-2й	6,3±0,7	58,1±33,5	65,2±12,6	<0,05
	14-15й		57,7±26,7	52,4±6,4	<0,05

Для смешанной формы ГН было характерно высокий уровень ИЛ-8 до лечения и высокие показатели ИЛ-1β, ИФН-γ и ИЛ-10 после лечения по сравнению с показателями больных в общей группе. А

также наблюдалась снижение экспрессии ИЛ-8 при повышения интегрального показателя ИЛ-1β /RAИЛ-1β после лечения (табл. 4.).

Таблица 4

Содержание цитокинов у больных со смешанной формой ГН

Цитокины,пг/мл	Дни болезни	Контрольная группа n=20	Смешанная форма ГН n=25	Другие формы ГН n=78	P
ИЛ-1β	1-2й	1,7±0,2	24,1±21,6	14,2±2,5	<0,05
	14-15й		37,3±11,5	18,7±3,1	<0,05
ИЛ-8	1-2й	2,4±0,3	8,7±1,2	5,1±1,8	>0,05
	14-15й		5,4±1,1	3,9± 1,3	>0,05
ИЛ-10	1-2й	2,5±0,8	3,9±0,8	4,2±1,5	>0,05
	14-15й		4,7±1,1	2,9±1,1	>0,05
RA ИЛ-1β	1-2й	43,2±6,7	507,3±21,6	462,9±21,8	<0,05
	14-15й		467,4±22,5	376,3±19,8	<0,05
ИФН- γ	1-2й	6,3±0,7	38,1±13,5	55,2±12,6	<0,05
	14-15й		62,7±16,7	48,4±6,4	<0,05

Следующим этапом нашего исследования было изучить цитокиновый статус больных с различными клиническими формами ГН (таб.5.). Анализ представленных данных показал, что для каждой клинической формы была характерна динамичная работа отдельного цитокина. Так, для нефротической формы было характерно наиболее низкие показатели ИЛ-8, наиболее высокие показатели этого цитокина были при смешанной форме. Для латентной формы было характерно максимальный уровень ИЛ-10, наименьшие значения данного цитокина были при нефротической и гипертонической формах. Высокие значения содержания ИЛ-1β и RAИЛ-1β наблюдались при нефротической форме ГН, низкие – при мочевой форме ГН. Показатель ИФН-γ имел различия лишь при латентной форме ГН и был выше показателей больных другими формами заболевания.

Таблица 5

Содержание цитокинов у больных с различными формами ГН

Цитокины, пг/мл	Дни болезни	Латентная форма ГН n=25	Нефротическая форма ГН n=25	Гипертоническая формы ГН n=78	Смешанная форма ГН n=25
ИЛ-1β	1-2й	10,8±1,6	107,1±21,6	14,1±21,6	24,1±21,6
	14-15й	7,1±1,1	72,1±19,1	22,3±11,5	37,3±11,5
ИЛ-8	1-2й	2,5±1,1	6,8±1,2	4,7±1,2	8,7±1,2
	14-15й	2,8±1,2	5,7±1,1	5,2±1,1	5,4±1,1
ИЛ-10	1-2й	4,8±1,7	2,8±0,7	2,8±0,7	3,9±0,8
	14-15й	2,7±1,4	2,7±1,1	2,7±1,1	4,7±1,1
RA ИЛ-1β	1-2й	380,3±24,6	780,3±24,6	512,3±24,6	507,3±21,6
	14-15й	367,4±27,5	567,4±27,5	767,4±27,5	467,4±22,5
ИФН- γ	1-2й	83,1±23,5	73,1±33,5	58,1±33,5	38,1±13,5
	14-15й	54,7±26,7	44,7±26,7	57,7±26,7	62,7±16,7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокиновый профиль больных с различными клиническими формами ГН, а также интегральные их показатели, характеризующие баланс между различными группами цитокинов имели существенные различия между собой, что лишний раз доказывает патогенетическую гетерогенность клинических форм ГН, что в отражается не только в клинической картине и лечебных мероприятиях, но и в прогнозе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Айтбаев К.А. Мембранозный гломерулонефрит: современный взгляд на проблему и возможности терапии. //Клиническая нефрология. 2020. № 1. С. 53-60.
2. Тихонова Т.С., Богомолец К.Ю., Алымбаев Э.Ш.Особенности свертывающей системы крови и ее вязкости при гломерулонефрите с нефритическим синдромом у детей.// Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2020. № 5-6. С. 81-90.
3. Ярошевская О.И., Гуревич О.Е., Дудина Т.А., Синицын П.А., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г. Острый гломерулонефрит у больной с начальными проявлениями диабетической нефропатии // В сборнике: Трудный диагноз в педиатрии. Петряйкина Е.Е., Савенкова М.С., Колтунов И.Е. К 115-летию Морозовской больницы: монография. Москва, - 2020. - С.116-118.
4. Наврузова Ш.И., Тураева Н.К., Орзиева М.С. Особенности частоты распространенности и факторы риска формирования гломерулонефрита

у детей // Проблемы биологии и медицины. 2020. № 4-1 (121). С. 131-135.
5. Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Артамонова Н.Г., Червякова Г.А., Джексембеков А.Г. Современные принципы лечения артериальной гипертензии у больных с хронической болезнью почек и гломерулонефритом // Медицинский алфавит. - 2021. - № 4. - С.12-16.

ГЕНЕТИКА

УДК: 616-009.55

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ПЦР-РВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГОМОЗИГОТНОЙ ДЕЛЕЦИИ ЭКЗОНА 7 ГЕНА SMN1

Воронцов Р.Н.[1], Касимов А.Э.[1,2], Хегай Т.Р.[1,2]
[1]ООО «ROSSA»,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *SMN1 genining 7-ekzonining gomozigotali deletsiyasini aniqlash uchun mahalliy RT-PCR test tizimini ishlab chiqishni taqdim etish.*

Materiallar va usullar. *Primerlar va zondlar ishlab chiqilgan. SMN1 genining deletsiyasi mavjudligi yoki yo'qligi multipleks ligaza zanjiri reaktsiyasi (MLPA) tomonidan oldin tekshirilgan 50 kishidan olingan quritilgan qon dog'lari namunalari RV-PCR test tizimini optimallashtirish va tasdiqlash uchun ishlatilgan.*

Natijalar. *Sinov natijalari MLPA tahlili natijalariga to'liq mos keldi. SMN1 genining 7-ekzonining gomozigotli deletsiyasini aniqlashda shubhali, noto'g'ri-musbat yoki noto'g'ri-salbiy natijalar aniqlanmagan. Yuqori sezuvchanlik va tanlovchanlikka erishildi.*

Xulosa. *Taqdim etilgan natijalar O'zbekistonda SMA skriningi uchun samarali va tezkor yondashuvini ko'rsatadi. Bu kasallikni erta aniqlash va alomatlar paydo bo'lishidan oldin davolanishni boshlash imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *SMA, spinal mushak atrofiyasi, SMN1 geni, RT-PCR.*

SUMMARY

Objective. *To present the development of a RT-PCR-based domestic system that identifies the absence of exon 7 in the SMN1 gene – the majority of SMA cases.*

Materials and methods. *Primers and probes were designed. Dry blood spots from 50 individuals whose presence or absence of the SMN1 gene had been previously investigated using multiplex ligation probe amplification (MLPA) were used to optimize and validate our RT-PCR assay.*

Results. *The results of the screening test were completely compatible with the MLPA results. Targeting the exon 7 deletion in the SMN1 gene, no invalid, false-positive, or false-negative results were reported. The high sensitivity and specificity are achieved.*

Conclusion. *The results presented in this study demonstrate an effective and fast approach for a SMA screening in Uzbekistan. This allows timely identification of the disease and prescribe the treatment before the onset of symptoms.*

Keywords: *SMA, spinal muscular atrophy, SMN1 gene, RT-PCR.*

Термин «спинальная мышечная атрофия» (СМА) объединяет группу заболеваний, сопровождающихся утратой двигательных нейронов в спинном мозге и (или) стволе головного мозга, характеризующихся преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования и приводящая к прогрессирующему поражению проксимальных отделов скелетной мускулатуры [4, 9, 11].

На сегодняшний день, как правило, под термином СМА понимается наиболее распространенная форма заболевания – проксимальная спинальная мышечная атрофия (5q-СМА). Развитие 5q-СМА связано с мутациями в гене SMN1 (от англ. – survival motor neuron), кодирующем белок выживаемости мотонейронов (SMN), и картированном на 5-й хромосоме локуса 5q12.2-q13.3. Распространенность 5q-СМА среди новорожденных составляет 1 на 6-10 тыс. [2]. Данные по распространенности заболевания в Республике Узбекистан отсутствуют.

Развитие 5q-СМА в 95% случаев связано с гомозиготной делецией экзонов 7 или 7-8 гена SMN1 и последующим снижением синтеза белка выживаемости мотонейронов. Оставшиеся 5 % случаев заболевания представляют компаунд-гетерозиготы по делеции в 1 копии гена SMN1 и точковой мутации в другой, и крайне редко – компаунд-гетерозиготы по 2 минор-

ным мутациям [13].

Ген SMN1 имеет гомолог – ген SMN2, также кодирующий белок выживаемости мотонейронов. Оба гена состоят из 9 экзонов (1, 2a, 2b, 3–8) и отличаются друг от друга 5 нуклеотидами с интрона 6 до экзона 8. Замена цитозина на тимин в экзоне 7 гена SMN2 (c. 840C>T) является критической и создает сайт связывания для репрессора сплайсинга. Вследствие этого различия в нуклеотидной последовательности основной транскрипт гена SMN2 не содержит экзона 7, является функционально неполноценным, но продуцирует около 10% полноразмерного функционального белка [2]. Таким образом, основным источником белка SMN является ген SMN1, а ген SMN2 является модификатором течения заболевания.

Выделяют 5 типов 5q-СМА [3]. СМА 0 - наиболее тяжелый вариант течения заболевания, характеризующийся снижением внутриутробного шевеления плода, практически полным отсутствием движений после рождения и ранней гибелью ребенка без обеспечения дыхательной поддержки (ожидаемая продолжительность жизни до 6 месяцев). СМА I (болезнь Верднига–Гоффмана, OMIM#253300) – причина 50 % случаев СМА [10], возникает в возрасте до 6 месяцев и характеризуется тяжелой мышечной слабостью, пациенты не могут самостоятельно сидеть, держать голову, переворачиваться, дыхательные нарушения быстро приводят к дыхательной недостаточности (ожидаемая продолжительность жизни без медицинского сопровождения – до 2 лет). СМА II (болезнь Дубовица, OMIM#253550) возникает позднее и является менее тяжелой формой СМА - в возрасте 6-18 месяцев, пациенты способны самостоятельно сидеть и держать голову (ожидаемая продолжительность жизни - до 25 лет в 70 % случаев). СМА I СМА II совокупно составляют до 70% всех случаев 5q-СМА [3]. СМА III (болезнь Кугельберга–Веландер, OMIM#253400) проявляется с 18 месяцев и до юношеского возраста, пациенты способны самостоятельно стоять и ходить (ожидаемая продолжительность жизни – 10-40 лет после манифестации). СМА IV – относительно благоприятный вариант течения болезни с минимальным моторным дефицитом и средней продолжительностью жизни (заболевание манифестирует во взрослом возрасте) [1, 2].

«Золотым стандартом» молекулярно-генетического исследования при 5q-СМА является мультиплексная лигазная цепная реакция (MLPA), но данный метод является более дорогостоящим и трудоемким по сравнению с ПЦР-РВ. Эффективность же ПЦР-РВ для выявления скрининга гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1 подтверждена в ряде работ [6, 8, 12, 14, 15, 16].

В настоящее время в Республике Узбекистан действует Постановление Президента от 25.04.2022 г. «О мерах по созданию системы оказания медико-социальной помощи и бесплатной доставки лекарственных средств больным детям с диагнозом «спинальная мышечная атрофия» [5], согласно которому дети с диагнозом 5q-СМА гарантированно обеспечиваются государством, в том числе патогенетическими лекарствами. Однако отсутствует программа по скринингу новорожденных на наличие 5q-СМА, что позволило бы выявлять генетическое заболевание еще до проявления симптомов, что критично для такого жизнеугрожающего заболевания. Также отсутствуют и собственные отечественные тест-системы для скрининга 5q-СМА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание отечественной ПЦР-РВ тест-системы для выявления гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1 для своевременной диагностики 5q-СМА в Республике Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор образцов. В работе были использованы образцы сухих пятен крови 50 лиц, ранее исследованных методом MLPA. Образцы и данные о количестве копий генов SMN1 и SMN2 предоставлены Институтом Иммунологии и Геномики человека АНРУз (г.Ташкент, Узбекистан) на ДНК-картах (ООО «Компания Алкор Био», Россия). В зависимости от количества копий гена SMN1, с учетом предоставленных данных MLPA-анализа все образцы были разделены на 3 группы (данные о количестве копий гена SMN2 в дальнейшем не брались в расчет): 1) «Норма» – образцы с двумя копиями гена SMN1 (здоровые лица – предоставлено 42 образца); 2) «Делеция» – образцы с гомозиготной делецией экзона 7 гена SMN1 (пациенты с клинически подтвержденным диагнозом 5q-СМА – предоставлено 5 образцов); 3) «Носитель» – образцы с одной копией гена SMN1 (предоставлено 3 образца).

Дизайн праймеров и зондов. Последовательности генов SMN1 и SMN2 были взяты из базы данных GeneBank. Праймеры и зонды конструировали, нацеливаясь на выявление с. 840C>T (экзон 7): последовательность прямого праймера приходилась на интрон 6, последовательность обратного праймера – на экзон 7. Специфичный к SMN1 зонд (с.840C) и меченый 5'HEX/3'BHQ-1 подбирали, используя различные комбинации LNA-нуклеотидов [17] (от англ. – locked nucleic acid, фосфорамидиты производства Glen Research, США). Дополнительно, для блокирования флуоресцентного сигнала от SMN2 использовали немеченый флуоресцентными красителями LNA-модифицированный олигонуклеотид (с.840T). В качестве внутреннего контроля использовали последовательности праймеров и меченного 5'FAM/3'BHQ-1 зонда, специфичных к HBB (haemoglobin beta gene).

Дизайн праймеров и зондов проводили с помощью программного обеспечения Primer Premier 5 (Premier Biosoft International, США) и Primer3 (https://Primer3.org). Специфичность олигонуклеотидов оценивали с помощью приложения PrimerBLAST (NCBI). Синтез олигонуклеотидов осуществляли на базе ООО «ROSSA» амидофосфитным методом, ис-

пользуя синтезатор K&A H-16 (Германия).

Выделение ДНК. Геномная ДНК из предоставленных образцов сухих пятен крови была выделена с использованием набора реагентов DrySpotNA (ООО "ROSSA", Узбекистан) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию геномной ДНК и степень ее очистки оценивали на спектрофотометре NanoPhotometer N60 (Implen, Германия).

Оптимизация условий ПЦР-РВ. Постановку ПЦР проводили в 30 мкл реакционной смеси, содержащей 15 мкл 2х микса ПЦР (ООО "ROSSA", Узбекистан), 5 мкл микса праймеров и зондов, и 10 мкл геномной ДНК. В отрицательный контроль ДНК-матрицы не добавляли.

Подбор оптимальной температуры отжига праймеров проводили экспериментально в градиенте температур от 58 °С до 65 °С и шагом в 1°С. Оптимизированный протокол амплификации включает следующие стадии: начальная денатурация при 95 °С – 15 мин; 5 циклов (денатурация при 95 °С – 5 с, отжиг при 60 °С – 15 с, элонгация при 72 °С – 15 с); 35 циклов (денатурация при 95 °С – 5 с, отжиг и детекция флуоресценции при 60 °С – 15 с, элонгация при 72 °С – 15 с).

Оптимальные концентрации праймеров подбирали в диапазоне от 100 nM до 400 nM, зондов – от 50 nM до 200 nM. Чувствительность оценивали в дублях на 8 образцах группы «Норма» (с 2 копиями гена SMN1), используя серии разведений ДНК от 0,1 нг/мкл до 0,01 нг/мкл.

ПЦР-РВ проводили на амплификаторе qTOWER3 (Analytik Jena, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе необходимо было выбрать места посадки прямого и обратного праймеров. Изначально предполагалось элиминировать амплификацию SMN2 путем конструирования аллель-специфичного к SMN1 обратного праймера и посадки его 3'-конца на интрон 7 (c.888+100A). Однако, анализ литературы показал, что это может привести к ложно-положительным результатам в 8 из 120 тыс. случаев вследствие рекомбинации между SMN1 и SMN2 [7]. Таким образом, местами посадки прямого и обратного праймеров были выбраны интрон 6 и экзон 7, соответственно (см. рис. 1). В результате происходит амплификация экзона 7 как SMN1, так и SMN2 (получаемый ампликон имеет размер 132 п.н.).

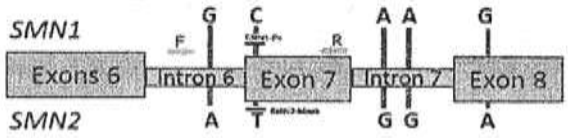


Рис. 1. Схема локализации олигонуклеотидов для выявления гомозиготной делеции экзона 7 SMN1.

Для повышения специфичности к SMN1 были сконструированы несколько комбинаций меченых 5'HEX/3'BHQ-1 LNA-зондов, с различными расположениями LNA-нуклеотидов в зонде – зонд, показавший наибольшую специфичность к SMN1, в дальнейшем использовался при исследовании. Однако, при большом количестве внесенной ДНК (200 нг) наблюдали неспецифический сигнал от SMN2 (см. рис. 2).

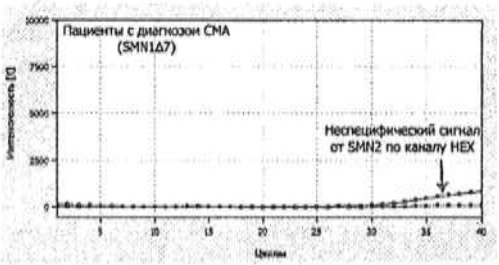


Рис. 2. Неспецифический сигнал от SMN2 образцов с SMN1Δ7 (группа «Делеция», 200 нг ДНК) без блокирования SMN2.

Дополнительно, для блокирования флуоресценции от SMN2 в случае гомозиготной делеции экзона 7 SMN1, и во избежание ложно-положительных результатов, использовали немеченый флуоресцентными красителями LNA-модифицированный олигонуклеотид, специфичный к SMN2 (c.840T). В результате для образцов пациентов с 5q-СМА, неспецифического сигнала от SMN1 в виде увеличения флуоресценции не наблюдалось даже при большом количестве внесенной ДНК (200 нг, см. рис. 3).

В результате экстракции из всех 50 образцов была выделена ДНК с соотношениями длин волн 260/280 в диапазоне 1,83-1,95; диапазон концентраций составил 3-40 нг/мкл. При проведении исследований использовали 10 нг ДНК каждого из образцов в реакционной смеси.

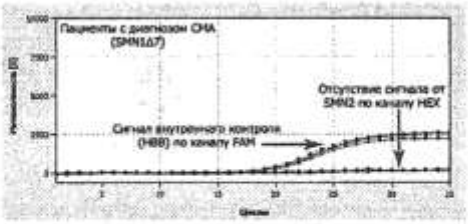


Рис. 3. Отсутствие неспецифического сигнала от SMN2 образцов с SMN1Δ7 (группа «Делеция», 200 нг ДНК) после блокирования SMN2 (50 nM).

Следующим этапом была оптимизация условий ПЦР. Для определения оптимальной температуры отжига проводили ПЦР-РВ на образцах с 2 копиями SMN1 в градиенте температур от 58 °С до 65 °С и шагом в 1°С (см. рис. 4). Наблюдали практически идентичный хороший флуоресцентный сигнал в диапазоне 58 °С - 60 °С и идентичным значением Ct, поэтому в качестве оптимальной температуры, а также для минимизации неспецифического связывания в дальнейших исследованиях использовали температуру отжига 60 °С.

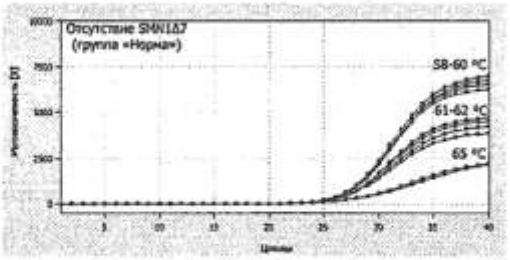


Рис. 4. Оптимизация температуры отжига праймеров.

Следующим шагом стало определение оптимальной концентрации праймеров и зонда SMN1 5'HEX/3'BHQ-1 (концентрацию олигонуклеотида для блокирования SMN2 не изменяли – 50 nM, см. рис. 3). Оптимизацию проводили, варьируя соотношение концентрации праймеров в реакционной смеси в диапазоне от 100 nM до 400 nM, а зонда SMN1 – в диапазоне от 50 nM до 200 nM. По полученным данным выявлено, что наилучшее соотношение прямого и обратного праймеров – 400 nM, а зонда – 150 nM (см. рис 5).

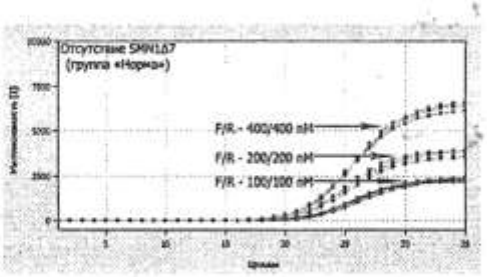


Рис. 5. Оптимизация концентрации праймеров (при 150 nM зонда SMN1).

На основе отработанных условий ПЦР тестировали специфичность и чувствительность тест-системы. При оценке предела обнаружения чувствительность составила 103 копий ДНК SMN1 на 1мл анализируемого образца (см. рис 6).

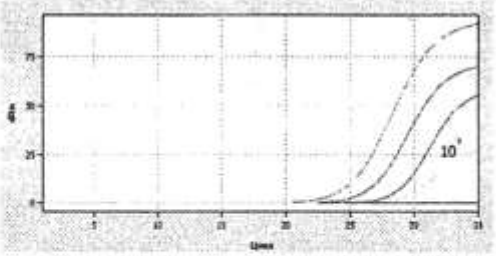


Рис. 6. Оценка чувствительности тест-системы.

Для оценки специфичности выявления гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1 тестировали образцы групп: «Норма» – образцы с двумя копиями гена SMN1 (42 образца) и «Носитель» – образцы

с одной копией гена SMN1 (3 образца). По итогам, все образцы показали отрицательные результаты на гомозиготную делецию экзона 7 гена SMN1, что свидетельствует об эффективности тест-системы при разной копийности гена SMN1 (см. рис. 7). Дополнительно оценку специфичности олигонуклеотидов проводили в ходе анализа in silico с помощью алгоритма BLASTn. Специфичность гена SMN1, установленная in vitro, совпала с данными анализа in silico.

Результаты скрининга на гомозиготную делецию экзона 7 гена SMN1 были положительными для всех образцов (5 образцов) сухих пятен крови группы «Делеция» – образцов с гомозиготной делецией экзона 7 гена SMN1, подтвержденные методом MLPA (см. рис. 3). Ложно-положительных или ложно-отрицательных результатов в процессе исследований не выявлено.

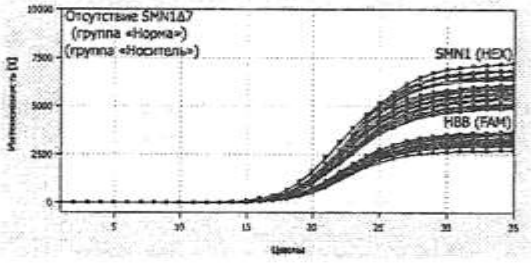


Рис. 7. Оценка специфичности тест-системы.

Ограничением представленной тест-системы является невозможность на данном этапе выявлять гетерозиготную делецию экзона 7 гена SMN1 или компаунд-гетерозиготы по 2 минорным мутациям, что составляет около 5 % случаев 5q-СМА [2].

ВЫВОДЫ

В ходе данной работы была разработана первая отечественная тест-система ПЦР-РВ для обнаружения гомозиготной делеции экзона 7 гена SMN1: подобраны специфические праймеры и зонды, оптимизированы их концентрации и условия постановки ПЦР. Проведена оценка специфичности и чувствительности. Разработанную тест-систему ПЦР в реальном времени можно с успехом применять для быстрой и эффективной диагностики 5q-СМА после проведения валидации на больших количествах образцов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетян Э.Н. (2021). Спинальная мышечная атрофия. Здоровье нации в XXI веке, (2), 122-125. DOI:10.24412/cl-36019-2021-122-125.
2. Артемьева С. Б., Белоусова Е. Д., Влодавец В. Д. и др. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Нервно-мышечные болезни 2020;10(4):53–104.
3. Курбатов С.А. Спинальная мышечная атрофия 5q под масками миопатии: 10 клинических случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(6s):576-580. DOI:10.15690/vsp.v20i6S.2365.
4. Селиверстов Ю.А., Клюшников С. А. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения, 2015. Нервные болезни, 9-17. 2015.
5. О мерах по созданию системы оказания медико-социальной помощи и бесплатной доставки лекарственных средств больным детям с диагнозом «спинальная мышечная атрофия»: постановление Президента Республики Узбекистан, от 25.04.2022 г. № ПП-217.
6. Cavdarli B, Ozturk FN, Guntekin Ergun S, Ergun MA, Dogan O, Percin EF. Intelligent Ratio: A New Method for Carrier and Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy. Genet Test Mol Biomarkers. 2020 Sep;24(9):569-577. doi: 10.1089/gtmb.2020.0085. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32721240.
7. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, Lee WT, Jong YJ, Ko TM, Hwu WL. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. J Pediatr. 2017 Nov;190:124-129.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28711173.
8. Czibere, L., Burggraf, S., Fleige, T. et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. Eur J Hum Genet 28, 23–30 (2020). https://doi.org/10.1038/s41431-019-0476-4.
9. Darras B.T. Spinal muscular atrophies // Pediatr. Clin. North Am. 2015. V. 62. № 3. P. 743-766.
10. European Alliance for Newborn Screening in SMA: Spinal muscular atrophy: screen at birth, save lives (version 2, 25 November 2021). Available at: https://www.sma-screening-alliance.org/resources/.
11. Faravelli I., Nizzardo M., Comi G.P., Corti S. Spinal muscular atrophy - recent therapeutic advances for an old challenge // Nat. Rev. Neurol. 2015. V. 11. № 6. P. 351-359.
12. Gutierrez-Mateo C, Timonen A, Vaahtera K, Jaakkola M, Hougaard DM, Bybjerg-Grauholm J, Baekvad-Hansen M, Adamsen D, Filippov G, Dallaire S, Goldfarb D, Schoener D, Wu R. Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA. Int J Neonatal Screen. 2019 Nov 2;5(4):39.

doi: 10.3390/ijns5040039. PMID: 33072998; PMCID: PMC7510252.

13. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell 1995; 80: 155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3. PMID: 7813012.
14. Nagymihály M, Herczegfalvi A, Tímár L, Karcagi V. A spinalis izomatrophiát meghatározó survival motoneuron gének kvantitatív analízise [Quantitative analysis of the genes determining spinal muscular atrophy]. Ideggyogy Sz. 2009 Nov 30;62(11-12):390-7. Hungarian. PMID: 20025129.
15. Sawada T, Kido J, Sugawara K, Yoshida S, Ozasa S, Nomura K, Okada K, Fujiyama N, Nakamura K. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan: One year of experience. Mol Genet Metab Rep. 2022 Aug 2;32:100908. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100908. PMID: 35942129; PMCID: PMC9356196.
16. Taylor JL, Lee FK, Yazdanpanah GK, Staropoli JF, Liu M, Carulli JP, Sun C, Dobrowolski SF, Hannon WH, Vogt RF. Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. Clin Chem. 2015 Feb;61(2):412-9. doi: 10.1373/clinchem.2014.231019. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25502182; PMCID: PMC7906865.
17. You Y, Moreira BG, Behlke MA, Owczarzy R. Design of LNA probes that improve mismatch discrimination. Nucleic Acids Res. 2006 May 2;34(8):e60. doi: 10.1093/nar/gkl175. PMID: 16670427; PMCID: PMC1456327.

УДК.575.174.015.3.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ VDR И TNF С РАЗВИТИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Райимова Ф.С., Душанова Г.А., Кан С.В, Камалов З.С., Рузыбакиева М.Р.
Самаркандский Государственный Университет имени Шарофа Рашидова,
Институт Иммунологии и Геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad. *Bsml rs1544410 vitamin D retseptorlari genining polimorf variant allellari va genotiplarining qandli diabet 1 turi bilan kasallangan bemorlarda va Samarqand viloyatida yashovchi o'zbek aholisining sog'lom shaxslarida tarqalishini o'rganish.*

Material va usullar. *Samarqand viloyatida yashovchi 10 yoshdan 40 yoshgacha bo'lgan 64 nafar bemor va 138 nafar sog'lom odam o'rganildi. Genning polimorf hududlarini genotiplash polimeraza zanjirli reaktsiyasi (PCR) bilan allelga xos primerlar (SPF "Litex", Moskva) va agaroza gelida reaktsiya mahsulotlarini elektroforetik aniqlash orqali amalga oshirildi, bu SNPlar ilgari tasdiqlangan va 1% yoki undan ortiq chastotali kichik allelga ega. (NCBI dbSNPdatabase, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html).*

Olingan natijalar. *VDR genining Bsml rs1544410 allellari va genotiplarining populyatsiyada taqsimlanishining o'ziga xos xususiyatlarining tadqiqotlariga ko'ra, protektiv allel G va protektiv GG genotip, shuningdek, A allel muhim kasalikka moyil marker hisoblanadi. TNF genining -308(G/A) polimorfizmi kasallik kelib chiqishida ahamiyatli o'rin egallaydi. Va Samarqand viloyatida istiqomat qiluvchi aholi, QD 1 turi bilan kasallangan bemorlarda muhim prognostic omil hisoblanadi.*

Kalit so'zlar: *VDR, TNF, polimorf, SNP.*

SUMMARY

Objective. *To study the distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variant of the BsmI rs1544410 vitamin D receptor gene in patients with type 1 diabetes and in healthy individuals of the Uzbek population living in the Samarkand region.*

Material and methods. *64 patients and 138 healthy persons living in the Samarkand region, aged from 10 to 40 years, were studied. Genotyping of polymorphic sections of the gene was carried out by polymerase chain reaction (PCR) with allele-specific primers (SPF "Litekh", Moscow) and electrophoretic detection of reaction products in agarose gel, these SNPs are previously confirmed and have a minor allele frequency of 1% or more (NCBI dbSNPdatabase, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html).*

The results obtained . *Studies of the distribution of alleles and genotypes of the BsmI rs1544410 vitamin D receptor gene show that the protective allele G and the protective genotype GG and allele A are a significant predisposing marker. Polymorphism -308(G/A) TNF makes a significant contribution to the predisposition to the disease and is a significant prognostic factor in patients with type 1 diabetes, the Uzbek population living in the Samarkand region.*

Keywords: *VDR, TNF, polymorphim, SNP.*

СД 1 типа- инсулинзависимый диабет, аутоиммунное заболевание эндокринной системы, широко распространенное во всем мире заболевание [4]. Диабетом 1-го типа наиболее часто заболевают лица молодого возраста дети, подростки, взрослые люди моложе 30 лет, также заболевание может быть врождённым. В патогенезе заболевания развивается иммуноассоциированное разрушение бета-клеток островков Лангерганса вызывает заболевание, приводящее к снижению уровня инсулина, это называется сахарным диабетом типа 1а. В меньшей подгруппе СД1 признаков аутоиммунитета не обнаружено- тип 1b [1]. СД1 составляет примерно от 5 до 10% всех случаев диабета, и его распространенность продолжает расти [7]. На сегодняшний день растущее количество исследований показывают, что витамин D может иметь определенную роль в профилактике и лечении диабета 1 и 2 типов.

Главное назначение витамина D в организме человека — обеспечение всасывания кальция и фосфора из пищи, согласно ряду клинических исследований, хронический дефицит витамина «D» у детей раннего возраста связан с высоким риском развития у них в будущем различных заболеваний: сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, псориаза, атопических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника.

Ген VDR локализован в регионе длинной плечы12 хромосомы в локусе 12q12-q14, между бэндами 12 и 14. Исследовано более чем 240 полиморфных вариантов VDR и хорошо изучнными полиморфными вариантами считаются BsmI rs1544410; ApaI rs7975232; Cdx2 rs11568820; TaqI rs731236; FokI [10], эти аллельные варианты которые можно определить по сайтам распознования эндонуклеаз. В клинико- диагностическом плане, особое значение имеет исследования экзона 2 для FokI (rs10735810) и расположенные между 8 и 9 экзонами BsmI (rs1544410). Проведенные исследования последних лет доказыва-

ют о вовлечении дефицита витамина Д в патогенезе СД 1-типа.

Выявленные полиморфизмы в генах, участвующих в метаболизме витамина Д, также доказывает риск развития СД 1 типа. J. Cooper и соавторы обнаружили методом SNP зависимость между rs10741657 и rs12794714 в гене CYP2R1 и предрасположенностью к СД 1- типа [3].

В исследованиях проведенных в Великобритании, случай- контроль, в котором принимали участия больных СД 1 у 7854 пациентов и 8758 здоровых людей, обнаружена взаимосвязь SNP rs10877012 и rs4646536 в гене CYPB1 кодирующий фермент 1α-гидроксилаза витамина D и СД 1- типа [2]. Выявлено, у лиц имеющих гомозиготный генотип GG для CYP2R1(SNP rs10741657), и гомозиготный генотип CC для CYP27B1 (SNP rs10877012) наблюдался риск развития СД 1- типа [6]. У лиц имеющих де похожие генотипы риск развития СД 1- типа было выше, по сравнению имеющих только один генотип, данные исследования показывают наличие синергизма между GG-генотипом CYP2R1 и CC-генотипом CYP27B1. При исследовании уровня витамина D (25(OH)D), у лиц с генотипом GG для CYP2R1 гена и с генотипом CC для CYP27B1 гена, имели низкий уровень по сравнению у лиц имеющих генотип AA для CYP2R1 гена и AA для CYP27B1 гена. Имеются множество предположений о потенциальной роли полиморфизма гена VDR в патогенезе СД 1-го типа. Проведенные крупномасштабные исследования TEDDY включили 6 штатов США и 5 стран Европы, в котором были обследованы всего 424788 новорожденные в периоде с 2004 по 2010 года [8]. В исследованиях принимали участия 8676 детей, которые имели высокие риски развития СД 1- типа к аутоантителам GADA- аутоантитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, IAA- аутоантитела к инсулину, IA-2A- аутоантитела, ассоциированные с инсулиномой-2, в родословной в первом поколении которые имели родственников с СД 1 и которые не имели родственников с СД 1-типа. Исследования у детей проводились нчиная с 4 меячного возраста. Наблюдения велись в течении 6 лет. Были проведены анализ полиморфизма в генах VDR, CYP24A, CYP27B1, GC, RXR. Полученные результаты свидетельствовали, на основании определения уровня 25(OH)D в сыворотке рови у 42% детей было обнаружено недостаточность витамина D и у 22–67% детей развился СД 1. Также у детей имеющих минорный аллель гена VDR rs7975232 (ApaI) исследовано высокие концентрации 25(OH) D в плазме крови и низкий уровень риска развития СД 1- типа. Исследователями G. Tapija и соавт. [9]. Проанализировано, высокие показатели 25(OH)D в пуповинной крови является благоприятным прогностическим фактором и снижает риск развития СД 1, у детей с гомозиготным генотипом VDR rs11568820 (Cdx2) G/G. Связь между повышенным риском СД 1 и полиморфными вариантами гена VDR и особенно BsmI и FokI, продемонстрировали N. Habibian и соавторы. У лиу с некоторыми генотипами SNP (TaqI и BsmI) в гене VDR, при достаточных количествах 25(OH)D в сыворотке крови (≥30 нг/мл), при выявленных СД 1, обнаружено сохранение функциональной способности β- клеток поджелудочной железы [5]. Таким образом, результаты данных исследований позволяют заключить, о роли однонуклеотидных полиморфизмов в генах, в синтезе и экспрессии гена, экспрессии и физиологической роли витамина D, могут способствовать риску развития СД 1- типа.

Ген фактора некроза опухоли- TNFA локализован в 6 хромосоме, в коротком плече, p21.3. Состоит из 4 экзонов. Исследованиями доказано, взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов гена TNFA на количество экспрессии гена. Известны несколько SNP гена TNFA: -1031T/C, -863C/A и -857C/A, -308G/A и -238G/A. Среди них наиболее изучены два полиморфных варианта гена TNFA: 238G/A 308G/A, имеющие разнонаправленное влияние на продукцию данного цитокина: в положении -308 замена гуанина на аденин способствует повышению продукции цитокина TNFA, а в точке -238 ведет к снижению.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования было исследование характера распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта гена рецептора витамина D BsmI rs1544410, TNF-A 308G/A у больных с СД 1 и у здоровых лиц узбекской популяции проживающих в Самаркандской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было исследовано 64 больных и 138 здоровых лиц проживающие в Самаркандской области, в возрасте от 10 до 40 лет. В обследуемую группу больных СД 1 типа вошли пациенты, состоявшие в учете, в эндокринологическом центре Самаркандской области. У больных и здоровых лиц были проведены анализ полиморфизма генов VDR и TNF, исследования были проведены в лаборатории молекулярной генетики Института Иммунологии и геномики человека АН РУз.

Выделение ДНК

Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь из локтевой вены объемом 3-5 мл (для забора крови использовались вакьютайнеры Beckton-Dickinson) с антикоагулянтом/консервантом 15% трикалиевым EDTA (Ethendianin-tetraaceticacid). Кровь для дальнейшей обработки могла сохраняться до 24 часов при температуре не выше +4°C.

Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови. Путем двойного центрифугирования всего объема цельной крови в буфере RCLB (Redcellslysisbuffer - эритроцитарный лизирующий буфер) при скорости 1500 об/мин в течение 15-20 минут осуществлялось лизирование эритроцитов. Использование RCLB вызывает осмотический шок эритроцитов, приводящий к их

набуханию и дальнейшему разрушению.

Супернатант, содержащий разрушенные эритроциты, осторожно сливался из пробирки, остаток надосадочной части отсасывался. Оставшийся на дне сгусток лейкоцитарной смеси лизировался в лейкоцитарном лизирующем буфере WCLB (Whitecellslysisbuffer, лизирующий буфер белых клеток крови) в количестве, зависящем от объема лейкоцитарной смеси. WCLB одновременно является консервантом для хранения лизатов лейкоцитарной массы даже при комнатной температуре.

Прописи лизирующих буферов:

RCLB	WCLB
1 mM NH4HCO3	100 mM Tris-Cl (pH 7,6)
115 mM NH4Cl	40 mM EDTA (pH 8,0)
Автоклавировать50 mM NaCl	0,05% Sodiumacide
После автоклавирования	0,2% SDS

Дальнейшая очистка лизатов лейкоцитарной массы основана на методе спиртово-солевой обработки по S. Miller и соавт. (1988) в модификации, предложенной лабораторией Стенфордского Университета.

К 400 мкл лизатов лейкоцитарной массы добавляют 150 мкл 5M NaCl, перемешивают на шейкере и помещают в лед на 10-20 минут, затем центрифугируют при 1200 об/мин в течение 15 минут. Супернатант забирают в другую пробирку типа Эппендорф и добавляют 100% ледяной этанол. При осторожном встряхивании в смеси появляется четвертичная цепь молекулы ДНК; смесь центрифугируют при 1200 об/мин в течение 15 минут; супернатант удаляют, а оставшееся на дне пробирки белесоватое пятно отмывают еще раз в 80% этаноле при 1200 об/мин в течение 10 минут. Супернатант сливают, осторожно удаляют остатки спирта, пробирку оставляют открытой до полного испарения спирта (на 12 часов при комнатной температуре либо в термостате при температуре 40-45°С на 2 часа).

После испарения спирта в пробирку с высушенной ДНК добавляют разбавленный дистиллированной водой раствор ТЕ (Tris-EDTA) в соотношении 1:3 (ТЕ: вода) pH 8,0.

Генотипирование полиморфных участков гена проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», Москва), и электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле, указанные SNP являются ранее подтвержденными и имеют частоту минорного аллеля 1% и более (NCBI dbSNPdatabase, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/index.html). Распределение генотипов в исследуемых полиморфных локусах было изучено с использованием логистического регрессионного анализа и с проверкой на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Учитывали соответствие больных и лиц контрольной группы по полу и возрасту. Статистически значимыми считали различия при $p< 0,05$.

Идентификацию продуктов амплификации и их распределение по отношению к маркеру длин проводили в ультрафиолетовом свете (310 нм) после электрофореза в течение 15 минут либо в 10% ПААГ 29:1 при напряжении 300 В (в обоих случаях пробег составлял 3-4 см) и окрашивания бромистым этидием. В качестве маркера длин использовали перевар плазмидыpUC19 рестриктазойMsp1.

Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Для детекции исследуемых полиморфизмов проводили амплификацию определенных участков соответствующих генов. Для определения полиморфных аллелей генов цитокинов, использовали метод полиморфизма длины рестриктных фрагментов (ПДРФ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов статистических программ Arlequin 2006 (версия 3.5.2.2.), Excel 2003, SISA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов, полученных в рамках генотипирования было выявлено, что аллель А встречался чаще в группе больных по сравнению с контрольной группой в 1,64 раз, с показателями OR=1.978, 95%CI=1.091 >1.978> 3.585, $\chi2$=5.13 (p=0.02) (табл.1.). Аллель G встречался чаще в группе здоровых лиц, с показателями OR=0.506, 95% CI=0.279 >0.506> 0.917, $\chi2$=5.13 (p=0.02). При анализе генотипов, гомозиготный генотип GG гена рецептора витамина D BsmI rs1544410 показал значимые различия в частоте встречаемости, так данный генотип в 1,5 раз чаще встречался в группе практически здоровых лиц с показателями OR=0,429, 95%CI=0.204 >0.429> 0.902, $\chi2$=5.062 (p=0.024451). Для гетерозиготного генотипа GA и гомозиготного генотипа AA гена рецептора витамина D BsmI rs1544410, в данной выборке значимых различий выявлено не было.

Таким образом в данной выборке, при изучении характера распределения аллелей и генотипов гена рецептора витамина D BsmI rs1544410 значимыми являлись протективный аллель G и протективный генотип GGa также аллель А, который является значимым предрасполагающим маркером, однако генотипы с присутствием данного аллеля не достигали своей истинной значимости в данной выборке.

При сравнительном изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена TNFα -308G/A в группах больных с СД 1 типа, у лиц узбекской популяции проживающих в Самаркандкой области и в контроле (табл 2) установлено статистически значимое увеличение частоты А аллеля у больных по сравнению с контрольной группой (12,5% и 6,57% соответственно; OR = 2,033; 95% CI: 1.053 >2.033> 3.924; $\chi2$=4.62 (p=0.03)). G аллель исследуемого полиморфизма встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой (87,5% и 93,43% соответственно; OR = 0,492; 95% CI:0.255 >0.492> 0.949; $\chi2$=4.62 (p=0.031593))

Таблица 1

Распределение генотипов гена рецептора витамина D BsmI rs1544410 больных с СД 1 типа

Генотип	Больные, n=64	Больные, %	Генотип	Контроль n=54	Контроль, %	χ2	OR (95% CI)
G	85	66,41	G	86	79,63	5.132 (p=0.023483)	0.279 >0.506> 0.917
A	43	33,59	A	22	20,37		1.091 >1.978> 3.585
GG	27	42,19	GG	34	62,96	5.062 (p=0.024451)	0.204 >0.429> 0.902
GA	31	48,44	GA	18	33,33	2.752 (p=0.09715)	0.889 >1.879> 3.972
AA	6	9,38	AA	2	3,70	1.491 (p=0.222136)	0.52 >2.69> 13.914

Примечание. χ2– показатель достоверности по Пирсону;OR – относительный риск

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов гена TNF-A -308G/A у больных с СД 1 типа, у лиц узбекской популяции проживающих в Самаркандской области

Генотип	Пациенты, n=64	Пациенты, %	Генотип	Контроль, n=198	Контроль,%	χ2	OR (95% CI)
G	112	87,50	G	370	93,43	4.62 (p=0.031593)	0.255 >0.492> 0.949
A	16	12,50	A	26	6,57		1.053 >2.033> 3.924
GG	48	75,00	GG	172	86,87	5.062 (p=0.024463)	0.225 >0.453> 0.913
GA	16	25,00	GA	26	13,13	5.062 (p=0.024463)	1.095 >2.205> 4.441
AA	0	0,00	AA	0	0,00		

Примечание. χ^2– показатель достоверности по Пирсону;OR – относительный риск;

При сравнительном анализе генотипов TNFα -308G/A в характере распределения GG генотипов были выявлены достоверные различия между больными с СД 1 типа, у лиц узбекской популяции проживающих в Самаркандской области и контрольной группой (75,0% и 86,87% соответственно; OR = 0,453; 95% CI: 0.225 >0.453> 0.913; χ2=5,062). При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены различия между частотой встречаемости у больных с контрольной группой (25,0% и 13,13% соответственно; OR = 2,205; 95% CI: 1.095 >2.205> 4.441; χ2=5,062). Как уже было описано выше, была обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости аллеля A, исследуемого полиморфизма TNFα -308G/A, но при генотипическом анализе гомозиготного AA генотипа не было зарегистрировано.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что полиморфизм -308(G/A) TNF вносит значительный вклад в предрасположенность к заболеванию и является существенным фактором прогноза у больных с СД1 типа, узбекской популяции проживающих в Самаркандской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014; 383(9911):69–82.
2. Bailey R., Cooper J.D., Zeitels L. et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes // Diabetes. 2007. Vol. 56. P. 2616–2621. DOI: 10.2337/db07-0652.
3. Cooper J.D., Smyth D.J., Walker N.M. etal. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes // Diabetes. 2011. Vol. 60. P. 1624–1631. DOI: 10.2337/db10-1656].
4. Gupta G, et al. A clinical update on metformin and lung cancer in diabetic patients. Panminerva Med. 2018;60(2):70–5.
5. Habibian N., Amoli M.M., Abbasi F. etal. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus // Pharmacological Reports. 2019. Vol. 71. P. 282–288. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.12.012
6. Hussein A.G., Mohamed R.H., Alghobashy A.A. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children // Cell. Immunol. 2012. Vol. 279. P. 42–45. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.08.006.
7. Miettinen ME, et al. Genetic determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration during pregnancy and type 1 diabetes in the child. PLoS One. 2017;12(10):e0184942.
8. Norris J.M., Lee H.S., Frederiksen B. etal. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity // Diabetes. 2018. Vol. 67. P. 146–154. DOI: 10.2337/db17-0802.
9. Tapia G., Mårild K., Dahl SR. et al. Maternal and newborn vitamin D-binding protein, vitamin D levels, vitamin D receptor genotype, and childhood type 1 diabetes // Diabetes Care. 2019. Vol. 42. P. 553–559. DOI: 10.2337/dc18-2176

10. Uitterlinden A.G., etal. // Gene. – 2004. – Vol.338. – P.143–156. vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus // Pharmacological Reports. 2019. Vol. 71. P. 282–288. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.12.012.

UDC: 616.69-008.6

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

Yarmukhamedov A.S.
Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, Tashkent

The most severe form of spermatogenesis disorder is azoospermia, which is characterized by the absence of sperm in the ejaculate when examining semen after centrifugation at least 2 times. Azoospermia is detected in 1% of the total male population and in 10–15% of infertile men. There are two types of azoospermia – obstructive (OA) and non-obstructive (NOA), and their combination is also possible [1, 2, 12]. In OA, sperm are produced in the seminiferous tubules of the testicles, but as a result of obstruction of any part of the vas deferens they do not enter the ejaculate, which may be due to trauma, urogenital infections, operations on the scrotal organs, vasoresection for the purpose of male contraception, as well as some genetically determined syndromes, for example cystic fibrosis. An increased frequency of cystic fibrosis gene mutations is also observed in patients with NOA, as well as with a severe form of oligospermia, in which there is a decrease in the volume of ejaculate ejected during ejaculation. Currently, more than 1800 mutations or polymorphisms of the cystic fibrosis gene - CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) have been identified, and about 250 of them can predispose to impaired spermatogenesis and/or fertilizing ability of sperm [3, 6, 8, 14]. NOA is diagnosed when maturation is impaired or there are no sperm in the testicular tissue, i.e. with testicular failure, which occurs in 10% of infertile men, and is detected in 60% of men with azoospermia. The causes of testicular failure may be genetic disorders (sex chromosome abnormalities, translocations and mutations in the AZF region of the Y chromosome (AZoospermia Factor)), cryptorchidism, exposure to reprotoxicants - radiation, chemotherapy and toxin poisoning in history [2, 4, 5, 9, 11, 15]. Despite the absence of sperm in the ejaculate of men with NOA, in some of them sperm can be extracted from the testicular tissue, since individual small foci of active spermatogenesis sometimes remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13] cryptorchidism, exposure to reprotoxicants - radioactive radiation, chemotherapy and toxin poisoning in history [2, 4, 5, 9, 11, 15]. Despite the absence of sperm in the ejaculate of men with NOA, in some of them sperm can be extracted from the testicular tissue, since individual small foci of active spermatogenesis sometimes remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13] cryptorchidism, exposure to reprotoxicants - radioactive radiation, chemotherapy and toxin poisoning in history [2, 4, 5, 9, 11, 15]. Despite the absence of sperm in the ejaculate of men with NOA, in some of them sperm can be extracted from the testicular tissue, since individual small foci of active spermatogenesis sometimes remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13] chemotherapy and a history of toxin poisoning [2, 4, 5, 9, 11, 15]. Despite the absence of sperm in the ejaculate of men with NOA, in some of them sperm can be extracted from the testicular tissue, since individual small foci of active spermatogenesis sometimes remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13] chemotherapy and a history of toxin poisoning [2, 4, 5, 9, 11, 15]. Despite the absence of sperm in the ejaculate of men with NOA, in some of them sperm can be extracted from the testicular tissue, since individual small foci of

active spermatogenesis sometimes remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13]. since sometimes isolated small foci of active spermatogenesis remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13]. since sometimes isolated small foci of active spermatogenesis remain. The theoretical basis for attempts to obtain spermatozoa for intracytoplasmic injection from the testes of men with NOA was earlier histological studies of testicular biopsies from fertile and infertile men, in which mature spermatozoa were accidentally found. Thus, there appears to be a minimum threshold for spermatogenesis in order for sperm to enter the ejaculate [6, 7, 10, 13].

DISEASE HISTORY

Patient X., born in 1988, came to the private clinic "Mediopharm-ECO" with complaints about the absence of a child in marriage and failure to become pregnant for 7 years. A diagnosis was made: Primary infertility. (male factor) Infertile marriage (7 years) NOA. (Non-obstructive azoospermia). SPO orchiopexy of the right testicle (2002) SPO varicocele on the left (2020) Hypoplasia of both testicles. Normogonadotropic state.

HISTORY OF THE DISEASE

First marriage - 7 years. No children. Pregnancy did not occur. I went to the Mediopharm IVF Clinic for examination and consultation.

In 2002, he underwent surgery to reduce the testicle into the scrotum on the right - orchipexy on the right in Samarkand. In 2020, he was operated on for varicocele on the left. He was observed by urologists several times, received various treatments (antibiotic therapy, anti-inflammatory therapy, etc.)

OBJECTIVE INSPECTION

General condition is satisfactory. Body type: asthenic/normosthenic/hypersthenic. Skin of normal color. Visible mucous membranes are pink, moist, clean. Respiratory system: Vesicular breathing, no wheezing. Cardiovascular system: pulse 72 beats per minute, rhythmic. Heart sounds are clear, rhythmic; blood pressure 110/100 mmHg. Digestive system: the abdomen is soft, painless on palpation. The liver and spleen are not palpable. The condition is satisfactory. Correct physique, normal nutrition. Skin and mucous membranes are clean. The abdomen is soft on palpation. The liver and spleen are not palpable.

LOCAL INSPECTION

The kidneys are not palpable, their area is painless. Symptom: tapping "- +" on both sides. Urination is free and painless. Regular stool. Both testicles are in the scrotum. Right - 7.0 ml, left - 8.5 ml. Appendages and d.deferens b/pathologies.

PER RECTUM:

Presence of hemorrhoids:	No
Presence of cracks	No
Sphincter tone	normal
Anal sclerosis	No
ANAL CHANNEL	
Induction	No
Availability of nodes	No
Tumor	No
Polyps	No
Ring cell carcinoma	No

PROSTATE - Surface - smooth, symmetrical, pronounced, smoothed, smooth contours, clear boundaries, prostate (size) - normal, enlarged, consistency - elastic, mobility - mobile, pain - painless, presence of nodes - no

LABORATORY DIAGNOSTIC STUDIES

Blood tests: Blood hormones – Normogonadotropic state.

Urine tests: no changes.

Ultrasound of the kidneys and prostate: Echo signs of chronic prostatitis.

Ultrasound + Dopplerography of the scrotal organs: - Hypoplasia of both testicles. SPO varicocele on the left.

PCR smear: Without pathology.

Stamey-Meyers test: No changes.

DIAGNOSIS:

Primary infertility. Infertile marriage (7 years) NOA. (Non-obstructive azoospermia). SPO orchipexy of the right testicle (2002) SPO varicocele on the left (2020) Hypoplasia of both testicles. Normogonadotropic state.

RECOMMENDED:

Currently, there is no fertility (NOA), taking into account the spermogram indicators, the volume of both testicles, the normogonadotropic state, the duration of non-pregnancy - it is recommended to empirically stimulate spermatogenesis for 6 months, and then carry out TESE, and based on the results of surgical intervention (if sperm are found in testicular tissue) after consultation with a reproductologist, recommend joining the ART protocol (ICSI):

EMPIRICAL THERAPY:

1. Ovifact (IVF C) 5000 IU – IM once a week - No. 12 (3 months), (Saturday)

2. Humog 75 (Menopur 75) – subcutaneously 3 times a week - No. 36 (3 months)

3. Fertiforteplus (Fertimax) – 1 capsule 3 times a day with meals – 3 months

4. Omega 1000 mg – 1 capsule in the morning before breakfast – 3 months.

After empirical stimulation of spermatogenesis, the patient underwent TESE surgery of the left testicle on May 06, 2022. Spermatozoa were detected and cryopreserved for the ICSI protocol.

In June 2022. After a consultation with a reproduc-

tologist, a decision was made to stimulate the wife and carry out the ICSI protocol with cryopreserved sperm.

Thus; To date, the couple has safely given birth to a healthy boy weighing 3,150 grams.

REFERENCES

1. Willott GM Frequency of azoospermia. Forensic Sci Int 1982;20(1):9–10.
2. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI Evaluation of the azoospermic patients. J Urol 1989;142(1):62–5.
3. Chernykh V.B. Cystic fibrosis gene and impaired fertility in men. Androli Genit Hear 2010;(4):23–31.
4. Matsumiya K., Namiki M., Takahara S. et al. Clinical study of azoospermia. Int J Androl 1994;17(3):140–2.
5. Raman JD, Schlegel P. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. J Urol 2003;170(4 Pt 1):1287–90.
6. Silber SJ, Rodriguez-Rigau LJ Quantitative analysis of testicle biopsy:determination of partial obstruction and prediction of sperm count after surgery for obstruction Fertil Steril 1981;36(4):480–5.
7. Silber S., Nagy Z., Devroey P. et al. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or abscence of spermatids in the tests of men with germinal failure. Hum Reprod 1997;12(11):2422–8.
8. Palermo GD, Joris K., Devroey P., Van Steirteghem AC Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992;340(8810):17–8.
9. Van Steirteghem AC, Nagy Z., Joris H. et al. Higher fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1993;8(7):1061–6.
10. Temple-Smith PD, Southwick GJ, Yates CA et al. Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. J In Vitro Fert Embryo Transf 1985;2(3):119–22.
11. Craft I., Benett V., Nicholson N. Fertilizing ability of testicular spermatozoa (Letter). Lancet 1993;342(8875):864.
12. Schoysman R., Vanderzwalmen P., Nijs M. et al. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. Lancet 1993;342(8881):1237.
13. Devroey P., Liu J., Nagy Z. et al. Normal fertilization of human oocytes alter testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1994;62(3):639–41.
14. Devroey P., Liu J., Nagy Z. et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. Hum Reprod 1995;10(6):1457–60.
15. Tournaye H., Camus M., Goosens A. et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1995;10(Suppl 1):115–9.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.892-02 : 616.12-009.72/616.127- 005.8-06

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Абдуллаева С.Я., Салимова Н.Р., Никишин А.Г., Бобоёров Ш.К.
Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии

XULOSA

Maqsad. *O'tkir miokard infarkti va beqaror angina bilan og'rigan bemorlarning psixologik holatini dastlabki qiyosiy baholash, shuningdek, tashvish- depressiv diapazondagi psixo- emotsional buzilishlarning tuzilishi va og'irligiga qarab yillik prognozlar.*

Materiallar va usullar. *RIKIATMning yurak reanimatsiya bo'limida davolanayotgan 44 nafar bemor ustida tadqiqot o'tkazildi. Bemorlar 2 guruhga bo'lingan. Birinchi guruhga o'tkir miokard infarkti bo'lgan bemorlar, ikkinchi guruhga yurak-qontomir kasalliklarining beqarorlashuvining boshqa shakllari bo'lgan, yurak belgilari miokard infarkti mezonlariga javob bermaydigan bemorlar kiritilgan. O'tkir miokard infarktining mezonlari Evropa klinik ko'rsatmalariga asoslangan edi.*

Natijalar. *O'tkir miokard infarkti va beqaror stenokardiya bilan og'rigan bemorlarda tashvish va depressiyani erta tashhislash va tashvish va depressive buzilishlarning rivojlanishiga reaktiv psixogen omil va serebrovaskulyar etishmovchilikning hissasini aniqlash kerak. Bu tabaqalashtirilgan psixokorreksiya, davolanishga rioya qilishni oshirish, doimiy fobik inklyuziyalar bilan depressiya rivojlanishining oldini olish va yomon prognoz xavfini oshirish uchun muhimdir.*

Kalit so'zlar: *o'tkir miokard infarkti, beqaror angina, tashvish va depressive kasalliklar, reabilitatsiya.*

SUMMARY

Objective. *Initial comparative assessment of the psychological state of patients with acute myocardial infarction and unstable angina, as well as annual prognoses depending on the structure and severity of psychoemotional disorders of the anxiety-depressive range.*

Materials and methods. *A study was carried out on 44 patients treated in the cardiac intensive care unit of RSSPMC. The patients were divided into 2 groups. The first group included patients with acute myocardial infarction, and the second group included patients with other forms of destabilization of coronary heart disease, whose cardiac markers did not meet the criteria for myocardial infarction. Criteria for acute myocardial infarction were based on European clinical guidelines.*

Results. *In patients with acute myocardial infarction and unstable angina, early diagnosis of anxiety and depression and determination of the contribution of the reactive psychogenic factor and cerebrovascular insufficiency to the development of anxiety and depressive disorders are necessary. This is important for differentiated psychocorrection, increasing adherence to treatment, preventing the progression of depression with persistent phobic inclusions and an increased risk of unfavorable prognosis.*

Keywords: *acute myocardial infarction, unstable angina, anxiety and depressive disorders, rehabilitation.*

На сегодняшний день, ишемическая болезнь сердца (ИБС) уверенно лидирует среди наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. [2,11]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), в частности с подъёмом ST-сегмента - одна из самых тяжёлых форм ишемической болезни сердца, при которой наблюдается наивысшая смертность среди больных и высокая частота потери трудоспособности. Реабилитация больных ОИМ, начинается с момента госпитализации пациента в стационар и продолжается до конца жизни. Немаловажную роль в реабилитации, помимо восстановления физической работоспособности, играет психологическая адаптация больного [5.]. Широко известно, что тревожно-депрессивные расстройства являются независимыми факторами неблагоприятного течения и прогноза для сердечно-сосудистых заболеваний [4]. В связи с этим, несомненно в реабилитации нуждаются не только пациенты, перенесшие ОИМ, но и больные с другими формами дестабилизации ИБС, кардиологические маркеры которых не соответствуют критериям инфаркта миокарда (МКБ 10). И если в отношении пациентов с ОИМ, психологическая поддержка входит в обязательный реабилитационный комплекс [3,5], то в отношении пациентов с нестабильной стенокардией, данный вопрос остается открытым.

Целью данного исследования была исходная сравнительная оценка психологического состояния

пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, а также годичных прогнозов в зависимости от структуры и степени выраженности психоэмоциональных расстройств тревожно-депрессивного круга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено исследование 44 больных, находившихся на лечении в отделении кардиореанимации РСНПМЦК. Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу были включены пациенты с острым инфарктом миокарда (далее группа ОИМ), а во второю с другими формами дестабилизации ИБС (далее группа нестабильной стенокардии (НС)), кардиологические маркеры которых не соответствовали критериям инфаркта миокарда. Критерии ОИМ, основывались на европейских клинических рекомендациях [8] Все пациенты получали общепринятую базисную терапию, включавшую, ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел, бета-адреноблокатор бисопролол 2,5-5 мг/сут, ингибитор АПФ, розувастатин 20 мг/сут.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика групп

	ОИМ	P	НС
мужчины	14 (87,5%)	0,09	18 (64,3%)
РПС	1 (6,25%)	0,18	0 (0%)
ПИКС	5 (31,25%)	0,002	22 (78,6%)
ГБ	15 (93,75%)	0,91	26 (92,9%)
АГ 1	11 (68,75%)	0,65	21 (75%)
АГ 2	3 (18,75%)	0,09	1 (3,6%)
АГ 3	0 (0%)	0,17	3 (10,7%)
НТГ	1 (6,25%)	0,18	0 (0%)
впервые возникший СД	0 (0%)	0,44	1 (3,6%)
СД до 5 лет	1 (6,25%)	0,28	5 (17,9%)
СД больше 5 лет	4 (25%)	0,01	0 (0%)
ХСН I	3 (18,75%)	0,09	1 (3,6%)
ХСН II А	10 (62,5%)	0,03	25 (89,3%)
ХСН II Б	1 (6,25%)	0,91	2 (7,1%)
ХСН III	0 (0%)	-	0 (0%)
ФК по NYHA I	0 (0%)	-	0 (0%)
ФК по NYHA II	2 (12,5%)	0,26	1 (3,6%)
ФК по NYHA III	12 (75%)	0,1	26 (92,9%)
ФК по NYHA IV	0 (0%)	-	0 (0%)
ОСН I-II по Kilipp	3 (18,75%)	0,09	2 (7,1%)
ОСН III-IV по Kilipp	3 (18,75%)	0,05	1 (3,6%)
ЖЭ I-II класс	0 (0%)	0,05	6 (21,4%)
ЖЭ III класс	0 (0%)	0,11	4 (14,3%)
ЖЭ IV класс	2 (12,5%)	0,32	7 (25%)
ФП пароксизм	0 (0%)	0,05	6 (21,4%)
НЖТ	1 (6,25%)	0,68	1 (3,6%)
АВ-блок	3 (18,75%)	0,24	2 (7,1%)
ДЭ I	0 (0%)	-	0 (0%)
ДЭ II	11 (68,75%)	0,1	12 (42,9%)
ДЭ III	0 (0%)	-	0 (0%)
ОНМК	2 (12,5%)	0,05	0 (0%)
пиелонефрит	3 (18,75%)	0,24	2 (7,1%)
ЯБЖДПК	4 (25%)	0,1	2 (7,1%)
ХБП I	0 (0%)	0,11	4 (14,3%)
ХБП II-III	7 (43,75%)	0,77	11 (39,3%)
ХБП IV-V	0 (0%)	-	0 (0%)
ХОБЛ	3 (18,75%)	0,34	9 (32,1%)
анемия	1 (6,25%)	0,12	7 (25%)
стент	2 (12,5%)	0,86	3 (10,7%)
АКШ	3 (18,75%)	0,1	12 (42,9%)
ОМТ	3 (18,75%)	0,09	1 (3,6%)

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

Изучались следующие конечные точки: летальный исход, инфаркт миокарда (нефатальный), про-

грессирование коронарной недостаточности, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) (по данным ШОКС в модификации В.Мареева), повторные госпитализации, связанные с нарастанием коронарной недостаточности, потребность в оперативном вмешательстве (КШ).

Оценка психологического состояния больных проводилась с применением беседы-интервью по шкалам Спилбергера-Ханина (оценка тревожности) и Цунга (предназначена для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии).

Приверженность к лечению оценивалась с применением двух опросников. Первый, это классический опросник Мориски-Грина, валидированный в 1985 г. и опубликованный авторами в 1986 г. С тех пор данный тест широко применяется в клинической практике для скрининга приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов [10].

Второй опросник, разработан институтом клинической кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава России, и предназначен для оценки наиболее распространенных причин нерегулярного приема/неприема терапии [1]

РЕЗУЛЬТАТЫ

Две группы были сопоставимы по основными демографическим и клиническим показателям. Не было зафиксировано значимых различий между группами в отношении таких заболеваний как: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, пиелонефрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, и угрожающие нарушения ритма сердца при госпитализации (ЖЭ 3-5 класса, ФЖ) при госпитализации. При этом в группе НС достоверно преобладала встречаемость таких нозологий как: перенесенного ИМ в анамнезе (78,6% в группе НС к 31,25% в группе ОИМ, P = 0,02), ХСН II А (89,3% в группе НС к 62,5% в группе ОИМ, P = 0,03), а пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, была зарегистрирована только в группе НС: 21,4%, к 0%, P = 0,05.

В группе ОИМ, ожидаемо чаще регистрировалась острая сердечная недостаточность III-IV по Kilipp (18,75% к 3,6%, P = 0,05). Сахарный диабет, с продолжительностью течения более 5 лет и острое нарушение мозгового кровообращения наблюдались только в группе ОИМ: 25% к 0%, с P= 0,01 и 12,5% к 0%, с P = 0,05, соответственно. (Таблица 1)

При оценке психоэмоционального состояния пациентов, внутри групп наблюдаются существенные различия в уровне тревожности и депрессии. В обеих группах, значимо преобладает средний уровень реактивной тревожности. Но при этом в группе нестабильной стенокардии значительно преобладает уровень личностной тревожности, как внутри группы (67,86% к 0% и 32,14%, P = 0,0000001), так и в отношении уровня реактивной тревожности в группе ОИМ (67,86% к 31,25%, P = 0,02). Тогда как в группе ОИМ, уровень реактивной тревожности, склоняется к среднему (50% к 18,5% к 31,25%, P = 0,06) (Таблица 2).

Таблица 2

Сравнительные данные тревожности и депрессии внутри групп и между группами

Группа Степень	Реактивная (ситуативная) тревога по шкале Спилбергера-Ханина			
	низкая	средняя	высокая	P1
ОИМ	2 (12,5%)	11 (68,75%)	3 (18,75%)	0,001
P2	0,05	0,76	0,23	
НС	0 (0%)	18 (64,29%)	10 (35,71%)	0,0000003
Группа Степень	Личностная тревога по шкале Спилбергера-Ханина			
	низкая	средняя	высокая	P1
ОИМ	3 (18,75%)	8 (50%)	5 (31,25%)	0,06
P2	0,02	0,24	0,02	
НС	0 (0%)	9 (32,14%)	19 (67,86%)	0,0000001
Группа Степень	*Шкала депрессии по Цунгу			
	норма	легкая	умеренная	P1
ОИМ	2 (12,5%)	0 (0%)	14 (87,5%)	0,000001
P2	0,02	0,11	0,002	
НС	13 (46,43%)	4 (14,29%)	11 (39,29%)	0,01

*не было зафиксировано ни одного пациента с выраженной депрессией по шкале Цунга, **P1 - внутри группы, ***P2 – между группами, ****различия достоверны, при p≤0,05

Что касается оценки уровня депрессии, то в первую очередь, необходимо отметить, что не было зафиксировано ни одного пациента с выраженной депрессией. При этом, если в группе НС, преобладали больные без признаков депрессии: 46,43% к 14,29% легкой и 39,29% умеренной депрессии, с P = 0,01, то в группе ОИМ, напротив, резко преобладали пациенты с умеренной депрессией: 87,5% к 12,5% пациентов без признаков депрессии и 0% легкой депрессии, P = 0,000001. Между группами соотношение пациентов с умеренной депрессией составило 87,5% в группе ОИМ и 39,39; в группе НС, с P = 0,002.

При оценке конечных точек, регистрируется сравнительно большая частота эпизодов стенокардии, не потребовавших госпитализации в группе ОИМ (43,75% к 17,9%, P= 0,05). При этом частота госпитализаций, как плановых, так и связанных с ухудшением состояния в группах не различалась.

Число пациентов, выполняющих суточный объем ходьбы в 3-5 км, в группе ОИМ, практически вдвое превышает таковое в группе НС (62,5% к 32,1%, P = 0,05), за счет равномерного распределения объемов нагрузки в группе НС (Таблица 3.).

В отношении таких конечных точек, как смерть, реинфаркт, ОНМК и кровотечение, значимых различий между группами не зафиксировано.

Таблица 3

Конечные точки в группах

	ОИМ	P	НС
смерть ИБС	1 (6,25%)	0,62	3 (10,7%)
смерть др причины	0 (0%)	0,44	1 (3,6%)
реинфаркт	0 (0%)		0 (0%)
тромбоз стента	0 (0%)		0 (0%)
ОНМК	1 (6,25%)	0,18	0 (0%)
кровотечение	0 (0%)	0,44	1 (3,6%)
госпитализация ухудшение	3 (18,75%)	0,47	8 (28,6%)
госпитализация планово	3 (18,75%)	0,63	7 (25%)
Реоперация стент	0 (0%)	0,27	2 (7,1%)
Реоперация АКШ	2 (12,5%)	0,55	2 (7,1%)
стенокардия без госпитализации	7 (43,75%)	0,05	5 (17,9%)
благополучно	3 (18,75%)	0,24	10 (35,7%)
ходит < 1 км/сут	2 (12,5%)	0,1	10 (35,7%)
ходит 1-3 км/сут	10 (62,5%)	0,05	9 (32,1%)
ходит 3-5 км/сут	2 (12,5%)	0,14	9 (32,1%)

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

Помимо этого, стоит отметить, что 3 из 4-х летальных исходов, связанных с ИБС, были зарегистрированы у пациентов с высокой реактивной тревожностью (P = 0,02),

При оценке чувствительности шкалы Спилбергера-Ханина, при помощи C-Index (также известного как ROC AUC), у пациентов в объединенной группе ОИМ и нестабильной стенокардии, C-Index для реактивной тревожности составил 0,865, что демонстрирует хорошее прогностическое значение этой шкалы. При этом значение AUC для личностной тревоги по шкале Спилбергера-Ханина, составило 0,770, а для депрессии, оцениваемой с применением шкалы Цунга 0,789.

Что касается приверженности к терапии, согласно опроснику Мориск-Грина, она в обеих группах была низкой: 1,7 балла ±1,6 в группе ОИМ и 2,0 балла ±1,8 в группе НС, P = 0,55. Однако, при оценке причин, низкой приверженности, зафиксированы различия (Таблица 4)

Таблица 4

Основные причины снижения комплаентности пациентов

	ОИМ	P	НС
Не всегда могу купить препарат в аптеке	3 (18,75%)	0,24	2 (7,1%)
Считаю, что лечиться не нужно	2 (12,5%)	0,26	1 (3,6%)
Забываю принять препарат	10 (62,5%)	0,003	5 (17,9%)
Не хочу принимать препарат постоянно	4 (25%)	0,1	2 (7,1%)
АД нормализовалось, поэтому прекратил прием препаратов	1 (6,25%)	0,68	1 (3,6%)
Иногда пропускаю время приема, а прием в другое время неудобен	2 (12,5%)	0,55	2 (7,1%)
Врач по м/ж изменил препараты	1 (6,25%)	0,18	0 (0%)
Родные посоветовали уменьшить количество принимаемых таблеток	2 (12,5%)	0,05	0 (0%)
Появилась аллергическая реакция	0 (0%)		0 (0%)
Отказ от терапии без указания причины	0 (0%)		0 (0%)

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

В группе ОИМ, значительно большее число пациентов, забывают принимать лекарства (62,5% к 17,9% в группе НС, P = 0,003), либо прекращают прием препаратов по совету друзей и родственников (12,5%, в группе НС, подобной ситуации не наблюдается, P = 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинству пациентов, которые перенесли определенные неотложные кардиологические состояния, в том числе и острый инфаркт миокарда,

в той или иной степени свойственно пренебрегать рекомендациям по профилактике рецидивов заболевания, в том числе и приверженности к терапии [6]. Немаловажную роль в этом, играет недостаточное внимание к психологическому состоянию пациентов на различных этапах кардиореабилитации и отсутствие индивидуальных программ адаптации к сердечно-сосудистой катастрофе. Это ведет к достаточной противоречивости данных медицинского и психосоциального прогноза [9].

Превалирование реактивной тревожности у больных с нестабильной стенокардией связано, очевидно, с неопределенностью клинической ситуации для пациента в отношении ближайшего прогноза для жизни и устойчивой тревогой ожидания (психогенный фактор) возможного неблагоприятного сценария развития событий. Стоит отметить, что данное состояние может возникнуть у любого человека в преддверии возможных неприятностей. Согласно И. Спилбергеру и Ю. Ханину [7], реактивная, она же ситуативная, тревожность, это внешнее поведение человека, которое не связано с наличием у него личностной тревожности. Личностная тревожность, это стабильная личностная черта, проявляющаяся в постоянной склонности индивида к переживанию тревоги в самых различных жизненных ситуациях, в том числе и таких, которые объективно к этому не располагают. В любом случае, высокий уровень тревожности, будь то реактивная или личностная, ведет за собой развитие психоэмоционального стресса. В исследовании EPIC_Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study было доказано, что у больных с выраженными тревожно-депрессивными расстройствами риск развития фатального коронарного события в 2,7 раза выше, чем у лиц без тревожно-депрессивных расстройств, причем независимо от наличия или отсутствия других традиционных управляемых или немодифицируемых факторов риска [12]. Согласно полученным данным, среди больных ИБС с реактивной тревожностью смертность в течении года оказалась выше.

У пациентов с ОИМ превалирование депрессивных тенденций можно связать с длительным анамнезом ИБС - «наличием опыта болезни», более драматичной оценкой ситуации и перспектив на будущее. У пациентов с ОИМ и нестабильной стенокардией необходима ранняя диагностика тревоги и депрессии, определение вклада реактивного психогенного фактора и сосудисто-мозговой недостаточности в развитие тревожно-депрессивных расстройств. Учитывая хорошие значения C-Index, продемонстрированные использованными шкалами, стоит рекомендовать их применение с первых дней развития сердечно-сосудистого события. Это важно для дифференцированной психокоррекции, повышения приверженности к лечению, предупреждения прогрессирования депрессии с устойчивыми фобическими включениями и повышенным риском неблагоприятного прогноза.

Задача психологической поддержки в процессе кардиореабилитации заставляет глубже задуматься о множестве вопросов. В частности, это касается психосоматических аспектов заболевания, а также различных методов психотерапии, учитывающих клинические, социальные и психологические особенности пациентов. На каждом этапе кардиореабилитации, возникают различные факторы, в том числе и социальные, в той или иной степени оказывающие влияние на течение заболевания. Следует предпринять дальнейшие усилия для изучения тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ИБС и выполнения своевременной и дифференцированной психокоррекции.

ВЫВОДЫ

1. Превалирование реактивной тревожности у больных с нестабильной стенокардией связано, очевидно, с неопределенностью клинической ситуации для пациента в отношении ближайшего прогноза для жизни и устойчивой тревогой ожидания (психогенный фактор) возможного неблагоприятного сценария развития событий. Среди больных ИБС с реактивной тревожностью смертность в течении года оказалась достоверно выше.

2. У пациентов с ОИМ превалирование депрессивных тенденций можно связать с длительным анамнезом ИБС - «наличием опыта болезни», более драматичной оценкой ситуации и перспектив на будущее.

3. У пациентов с ОИМ и нестабильной стенокардией необходима ранняя диагностика тревоги и депрессии, определение вклада реактивного психогенного фактора и сосудисто-мозговой недостаточности в развитие тревожно-депрессивных расстройств. Это важно для дифференцированной психокоррекции, повышения приверженности к лечению, предупреждения прогрессирования депрессии с устойчивыми фобическими включениями и повышенным риском неблагоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Дробышев М.Б. Смирнова М.Д. Фофанова Т.В. Плисюк А.Г. Кадушина Е.Б. Свободная или фиксированная комбинации эналаприла и гипотиазида в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного с АГ? Сравнение эффективности и приверженности к лечению. Кардиология. 2008. №5. том 48. стр.10-15
2. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118 (8):98-103. doi:10.17116/jnevro201811808198.
3. Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П., Репин А.Н., Свет А.В., Чумакова Г.А., Аронов

Д.М., Абдуллаев А.А., Арутюнов Т.П., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бузиашвили Ю.И., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Герасименко М.Ю., Гуляева С.Ф., Довгалевский П.Я., Журавлева А.И., Задионченко В.С., Зайцев В.П., Закирова А.Н., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Калинина А.М., Карпов Р.С., Козиолова Н.А., Куликов А.Г., Кухарчук В.В., Лядов К.В., Мазаев В.П., Мартынов А.И., Мисюра О.Ф., Парнес Е.Я., Перепеч Н.Б., Репин А.Н., Руда М.Я., Староверов И.И., Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Терещенко С.Н., Фомин И.В., Чазов Е.И., Чазова И.Е., Шлык С.В., Шляхто Е.В., Шульман В.А. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента st электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):6-52. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52

4. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В. и др. Личностная тревожность и ишемическая болезнь сердца. Тер. архив. 2005; 77 (12): 25–9
5. Реабилитация пациентов после инфаркта миокарда. Рекомендации по диагностике и лечению. Под ред. Ф.И.Белялова. Иркутск, 2015
6. Нестеров Ю.И., Макаров С.А., Крестова О.С. Оценка эффективности вторичной профилактики инфаркта миокарда в первичном звене здравоохранения // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2010. — № 5. — С. 12–17. /
7. Спилбергер Ч. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги // Тревога и тревожность: хрестоматия. / сост. В.М. Астапов. - СПб: Пер Сэ, 2008. - С. 85-99., Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л.Ханин. – М.: 2006. – 127 с
8. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., Комаров А.Л., Константинова Е.В., Панченко Е.П., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПST). Евразийский Кардиологический Журнал: 2020;(1):4-77. https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
9. Levine J., Warrenburg S., Kerns R. et al. The role of denial in recovery from coronary heart disease // Psychosom Med. — 1987. — Vol. 49, № 2. — P. 109–117
10. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. // Med Care 1986; 24(1): 67-74
11. Organization WHO. WHO Mortality Database. WHO. http://www.who.int/healthinfo/ mortality_data/en/ (Published 2015. Accessed May 25, 2016). 3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. Eur Heart J 2016;37 (42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ ehw334
12. Paul G Surtees, Nicholas W J Wainwright, Robert N Luben, Nicholas J Wareham, Sheila A Bingham, Kay-Tee Khaw «Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study», Am J Psychiatry. 2008 Apr;165(4):515-23. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07061018. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18245176 DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07061018.

УДК:616.24-008.811.6-036.12:571.27]616-002.2

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: УЧАСТИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ (обзор литературы)

[1]Атажанова Н.М, [2]Камалов З.С., [3]Зиядуллаев Ш.Х.
[1]Хоразмский филиал РНЦЭМП,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[3]Самаркандский государственный медицинский университет

XULOSA

SOYK patogenezining ajralmas qismi surunkali yallig'lanish bo'lib, o'pka hujayralarining qayta tuzilishiga olib keladi. Yallig'lanish tananing shikastlanishga yoki mikroblarning kirib kelishiga muhim va murakkab javobidir, shikastlangan to'qimalarni yo'q qilish yoki cheklash va tiklash jarayonlarini boshlashga yordam beradi. Sharh surunkali obstruktiv o'pka kasalligida tizimli yallig'lanish jarayonining sitokin mexanizmi haqidagi zamonaviy g'oyalarni tahlil qiladi.

Kalit so'zlar: *surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, tizimli yallig'lanish, sitokinlar.*

SUMMARY

One integral part of the pathogenesis of COPD is chronic inflammation, which leads to remodeling of lung cells. Inflammation is an important and complex body response to injury or microbial invasion, helping to eliminate or limit damaged tissue and initiate recovery processes. The review provides an analysis of modern ideas about the cytokine mechanism of the systemic inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это прогрессирующее заболевание легких, от которого страдают миллионы людей во всем мире, в результате которого в 2019 году погибло 3,23 миллиона человек по подсчетам ВОЗ. На протяжении последних десятилетий ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности, оказывающей значительное влияние на качество жизни пациентов. ХОБЛ характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока, что приводит к закупориванию мокротой и повреждению легких. Симптомы включают кашель, иногда с мокротой, затрудненное дыхание, свистящее дыхание и усталость [14].

В последние годы интерлейкины открывают широкие возможности для исследований, диагностики и лечения. Интерлейкины представляют собой группу белков, которые вырабатываются клетками иммунной системы для регулирования воспаления [18]. Интерлейкины работают вместе с другими иммунными клетками, создавая эффективный ответ на воспаление. В результате интерлейкины могут стимулировать или ингибировать воспаление в зависимости от контекста и времени их образования. Нарушение регуляции активности интерлейкинов в легких может привести к хроническому воспалению, наблюдаемому при ХОБЛ [23]. В контексте ХОБЛ, воспалительного заболевания легких, уровни интерлейкинов повышены, что подчеркивает их потенциальную роль в патогенезе заболевания. Изучение роли интерлейкинов при ХОБЛ и их потенциала в качестве терапевтических мишеней один из обсуждаемых тем последние 10 лет. Существуют множество интерлейкинов которые участвуют на обострение ХОБЛ. Ключевыми из них являются IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, однако интрелейкины IL-10, IL-18, IL-33 тоже участвуют при обострении ХОБЛ [48].Мы должны просмотреть все интрелейкины, которые участвуют при ХОБЛ чтоб понять механизм самой болезни и для борьбы с болезнью.

Одним из неотъемлемой части патогенеза ХОБЛ является хроническое воспаление, что приводит к ремоделированию клеток легких. Воспаление является важной и сложной реакцией организма на травмы или микробную инвазию, помогающей устранить или ограничить поврежденную ткань и инициировать процессы восстановления. Однако при ХОБЛ хроническое воспаление становится ненормальным, дисфункциональным и деструктивным [20]. Хроническое воспаление при ХОБЛ характеризуется постоянной активацией иммунных клеток в легких, что приводит к привлечению медиаторов воспаления, таких как нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки [30,43]. Более того, при острых воспалительных реакциях клетки врожденного иммунитета, такие как нейтрофилы и макрофаги, быстро рекрутируются и активируются инфицированной тканью. Эти клетки высвобождают широкий спектр цитокинов и хемокинов, которые привлекают и способствуют рекрутированию популяций иммунных клеток, включая лимфоциты, и дополнительно рекрутируют врожденные иммунные клетки. Это приводит к усилению фагоцитоза внедрившихся возбудителей и элиминации поврежденных тканей [8]. Хроническое воспаление

при ХОБЛ характеризуется постоянной активацией клеток врожденного и адаптивного иммунитета, что приводит к стойкому окислительному стрессу. Это вызывает повышенное производство реактивных частиц, таких как активные формы кислорода (АФК) и реактивные формы азота (РФА). АФК и РФА способствуют повреждению тканей, атакуя белки, липиды и нуклеиновые кислоты, что приводит к клеточной дисфункции и гибели [1,10].Врожденный иммунный ответ является первой линией защиты от патогенов и активируется в ответ на внешние раздражители, такие как сигаретный дым или загрязнение воздуха [2]. Хроническое воздействие этих раздражителей приводит к активации легочных макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток, которые высвобождают многочисленные провоспалительные медиаторы, такие как цитокины, хемокины и факторы роста. Эти медиаторы привлекают и активируют больше иммунных клеток, что приводит к хроническому воспалению [36]. Адаптивный иммунный ответ, который включает активацию Т-клеток и В-клеток, также участвует в воспалении при ХОБЛ. Хроническое воздействие сигаретного дыма и других факторов окружающей среды приводит к активации Т-клеток, которые выделяют провоспалительные цитокины и хемокины. В-клетки также играют роль в развитии ХОБЛ, продуцируя антитела против вдыхаемых антигенов. [24]. Одним из ключевых медиаторов системного воспаления являются интерлейкины. Существует множество видов интерлейкинов, но давайте обратим внимание на основные виды интерлейкинов которые участвуют при ХОБЛ.

Interleukin-1 (ИЛ-1) представляет собой провоспалительный цитокин, который играет решающую роль в регуляции иммунного ответа и воспаления. Он продуцируется различными клетками, включая макрофаги, дендритные клетки и эпителиальные клетки. В контексте ХОБЛ, прогрессирующего заболевания легких, характеризующегося хроническим бронхитом и эмфиземой, уровни ИЛ-1 повышены, что подчеркивает его потенциальную роль в патогенезе заболевания [14]. ИЛ-1 вырабатывается различными клетками легких, включая макрофаги и нейтрофилы, в ответ на внешние раздражители [12]. ИЛ-1 также участвует в развитии эмфиземы при ХОБЛ. Известно, что он активирует матриксные металлопротеиназы (ММР), что приводит к деградации компонентов внеклеточного матрикса, таких как эластин и коллаген. Это приводит к разрушению альвеолярных стенок и потере функции легких. Кроме того, было показано, что ИЛ-1 способствует миграции и активации фибробластов, что приводит к сужению дыхательных путей [9]. Несколько исследований показали связь между повышенным уровнем ИЛ-1 и тяжестью ХОБЛ. Повышенные уровни ИЛ-1 были обнаружены в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и сыворотке больных ХОБЛ [49]. Следуя этим информациям одним из важных интерлейкинов при ХОБЛ, является ИЛ-1 так как сообщалось о повышенных уровнях ИЛ-1 в легких пациентов с ХОБЛ, и было высказано предположение, что он играет роль в прогрессировании заболевания.

Interleukin-6 (ИЛ-6) представляют собой группу цитокинов, которые участвуют в регуляции иммунной системы. Они продуцируются различными типами клеток, включая макрофаги, Т- и В-клетки, и оказывают свое действие на различные иммунные клетки, включая лимфоциты, моноциты и нейтрофилы. ИЛ-6 был впервые описан как фактор дифференцировки В-клеток, но его функции в иммунной системе гораздо шире [41].Это плейотропный цитокин, который играет критическую роль в регуляции иммунных реакций, воспалении и восстановлении тканей. ИЛ-6 является одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе ХОБЛ. Несколько исследований продемонстрировали повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке, мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у пациентов с ХОБЛ [25]. Кроме того, ИЛ-6 играет критическую роль в патогенезе ХОБЛ, вызывая воспаление, окислительный стресс и ремоделирование внеклеточного матрикса. Морфологические изменения характеризуются структурными изменениями в стенках дыхательных путей, включая гипертрофию гладкой мускулатуры дыхательных путей, утолщение базальной мембраны, гипертрофию слизистых желез и гиперплазию бокаловидных клеток. Было обнаружено, что ИЛ-6 играет решающую роль в ремоделировании дыхательных путей, особенно в гладкомышечных клетках. Исследование in vitro, проведенное Kudoh et al. (2002) обнаружили, что ИЛ-6 индуцирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей, что указывает на его роль в морфологических изменениях дыхательных путей [44]. Другое проведенное исследование in vitro, обнаружило, что ИЛ-6 усиливает сократительную способность клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей, что указывает на его роль в гиперреактивности дыхательных путей, характерной черте ХОБЛ. Следуя этим данным, можно сказать, что ИЛ-6 является важной частью обструкции ХОБЛ. ИЛ-6 является мощным индуктором воспаления и участвует в привлечении и активации иммунных клеток, включая нейтрофилы и макрофаги, в легких. ИЛ-6 связывается с ИЛ-6R, экспрессированным на поверхности иммунных клеток, что приводит к активации путей JAK/STAT, MAPK и PI3K/Akt. Эта активация приводит к транскрипции и продукции провоспалительных цитокинов, в том числе TNF-α и IL-1β, которые еще больше усугубляют воспаление в дыхательных путях [21]. Рекрутирование нейтрофилов является отличительной чертой ХОБЛ и связано с тяжестью заболевания. ИЛ-6 стимулирует хемотаксис нейтрофилов, что приводит к их миграции в дыхательные пути. Нейтрофилы выделяют активные формы кислорода (АФК) и протеазы, что приводит к повреждению и ремоделированию тканей [16]. Макрофаги также ак-

тивируются ИЛ-6, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, и продукции ММР, которые участвуют в разрушении тканей, ремоделировании дыхательных путей и эмфиземе [37]. Следовательно повышенные уровни ИЛ-6 связаны с более тяжелыми симптомами ХОБЛ и повышенной частотой обострений.

Interleukin-8 (ИЛ-8) представляет собой хемокин, продуцируемый несколькими типами клеток, включая эпителиальные клетки дыхательных путей, макрофаги и нейтрофилы. Он является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и активируется при многих хронических воспалительных заболеваниях, включая ХОБЛ. Известно, что ИЛ-8 играет роль в привлечении и активации нейтрофилов, которые являются важными эффекторами врожденного иммунного ответа. Нейтрофилы выделяют ряд протеаз и активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение тканей и способствовать прогрессированию ХОБЛ. Экспрессия ИЛ-8 регулируется различными механизмами, включая регуляцию транскрипции с помощью фактора каппа B (NF-kB) и посттранскрипционную регуляцию с помощью микроРНК [42]. NF-κB является ключевым фактором транскрипции, который регулирует экспрессию многих провоспалительных генов, и его активация вовлечена в патогенез ХОБЛ. IL-8 также значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, и его экспрессия коррелирует с тяжестью заболевания. ИЛ-8 продуцируется различными типами клеток легких, включая эпителиальные клетки дыхательных путей, макрофаги и нейтрофилы. Уровни ИЛ-8 повышены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), мокроте и легочной ткани больных ХОБЛ, что указывает на его участие в патогенезе заболевания [47]. IL-8 играет критическую роль в привлечении нейтрофилов в легкие при ХОБЛ. Нейтрофилы являются доминирующими воспалительными клетками при ХОБЛ и ответственны за повреждение тканей и эмфизему, наблюдаемую при заболевании. ИЛ-8 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и активируется в ответ на сигаретный дым и другие факторы окружающей среды. Нейтрофилы выделяют ряд протеаз и активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение тканей и способствовать прогрессированию ХОБЛ [45]. ИЛ-8 также участвует в привлечении и активации других иммунных клеток при ХОБЛ, включая Т-клетки и макрофаги. Т-клетки присутствуют в повышенном количестве в легких пациентов с ХОБЛ, и было показано, что ИЛ-8 индуцирует миграцию Т-клеток в легкие. ИЛ-8 также может активировать макрофаги, увеличивая выработку ими провоспалительных цитокинов и хемокинов [13,26]. Следуя этим данным, можно сделать вывод что ИЛ-8 участвует при болезни ХОБЛ так как активирует Т клетки и также нейтрофилы.

Interleukin-17 (ИЛ-17) является одним из наиболее изученных членов семейства цитокинов ИЛ-17, в который входит ИЛ-17A, ИЛ-17C, ИЛ-17E и ИЛ-17F. Он вырабатывается субпопуляцией клеток Th17 и другими врожденными иммунными клетками, включая нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги, в ответ на бактериальные и грибковые инфекции. Продукция ИЛ-17A при ХОБЛ зависит от активности эпителиальных, дендритных и других иммунных клеток [29]. Пациенты с ХОБЛ демонстрируют более высокие уровни ИЛ-17A по сравнению с контрольными группами. Повышенные уровни ИЛ-17A также коррелируют с повышенной частотой обострений и тяжестью заболевания. Было показано, что ИЛ-17A индуцирует продукцию других цитокинов, таких как TNF-α, IL-6 и IL-8 [29]. Известно, что эти цитокины усугубляют образование медиаторов воспаления и связанное с этим повреждение дыхательных путей. Новые исследования также подчеркивают роль ИЛ-17A в регуляции бактериальных и грибковых инфекций дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ [31]. Например, в легких курильщиков с ХОБЛ наблюдались повышенные уровни IL-17A, что способствовало возникновению хронических инфекций дыхательных путей, часто связанных с этим заболеванием. ИЛ-17A также может играть важную роль в регуляции ремоделирования тканей, ассоциированного с ХОБЛ. Исследования показывают, что IL-17A способствует воспалению и индуцирует пролиферацию клеток, что приводит к избыточной продукции слизи в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ. Появляются новые исследования, показывающие, что другие члены семейства ИЛ-17 также играют важную роль в развитии ХОБЛ. Например, ИЛ-17E (также известный как ИЛ-25) является мощным индуктором пролиферации, выживания и активации Т-клеток CD4+, участвующих в прогрессировании ХОБЛ [7]. ИЛ-17F, для сравнения, продуцируется легочной тканью, нейтрофилами и клетками Th17 и увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-17C представляет собой мощный цитокин, который также играет аналогичную роль в воспалительной реакции, индуцированной Th17 [6]. Очевидно, что семейство IL-17 играет важную роль в патогенезе ХОБЛ, при этом IL-17A является наиболее изученным членом. Повышенные уровни цитокинов семейства IL-17, особенно IL-17A, тесно связаны с воспалением, повреждением легких, тяжелой ХОБЛ и обострениями.

Это основные интрелейкины, которые участвуют при обструкции дыхательных путей при ХОБЛ. Однако, не стоит забывать про некоторые интерлейкины, которые вносят незначительную вклад при ХОБЛ, а также про некоторые интерлейкины, которые могут участвовать при ХОБЛ, но их точные функции при развитии болезни неизвестны. Одним из таких является ИЛ-33, который представляет собой провоспалительный цитокин, участвующий в регуляции иммунного ответа Th2-типа. Сообщалось о повышенных уровнях IL-33 в легких пациентов с

ХОБЛ, и было показано, что он играет роль в развитии гиперреактивности дыхательных путей у этих пациентов. В моделях ХОБЛ на животных было обнаружено, что блокирование активности IL-33 снижает гиперреактивность дыхательных путей и воспаление [34]. ИЛ-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, продуцируемый иммунными клетками, включая Т-клетки и макрофаги. Однако точные функции механизма ИЛ-10 при ХОБЛ точно не обнаружены. Эти интерлейкины являются неоспоримыми участниками при патогенезе ХОБЛ. Аккумуляция всех этих интрелейкинов приводит к увеличению при обострении ХОБЛ.

Интерлейкины имеют различные эффекты на патогенезе ХОБЛ. Одним из более известным является воспаление. Интерлейкины играют важную роль в регуляции воспалительных каскадов и участвуют в инициировании, продвижении и резолюции воспалительных процессов, связанных с ХОБЛ. Воспалительный ответ при ХОБЛ характеризуется стойким производством противовоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли - альфа (TNF-α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) [3] ИЛ-1 - один из основных воспалительных цитокинов, повышенный уровень которого определяется в сыворотке и дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ, и он считается одним из основных факторов, обусловливающих воспалительные процессы. ИЛ-1 стимулирует продукцию и активацию матриксных металлопротеиназ (ММР), которые являются ферментами, нарушающими структуру экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в легких. Разрушение ЭЦМ приводит к деградации тканей и ремоделированию легочных сосудов, что является знаковым признаком тканевого повреждения при ХОБЛ [33]. Роль интерлейкинов при повреждении ткани также является известным фактом. Тканевое повреждение является серьезным осложнением ХОБЛ, которое может привести к ухудшению функции легких и ухудшению качества жизни. Некоторые интерлейкины, такие как IL-1 и IL-6, могут способствовать тканевому повреждению в легких при ХОБЛ. Это происходит через усиление воспаления и активацию клеток, которые могут наносить вред легочной ткани [32]. Однако имеются некоторые эффекты, которые до сих пор не изученными до конца. Одним из таких является ремоделирование легочной ткани которое является еще одним серьезным осложнением ХОБЛ. Некоторые интерлейкины, такие как TGF-β, могут способствовать ремоделированию легочной ткани. Это происходит через активацию фибробластов, которые производят коллаген и другие компоненты экстрацеллюлярной матрицы, что приводит к утолщению стенок дыхательных путей и ухудшению функции легких [39]. При определении эффектов TGF-β1 необходимо учитывать общий контекст всех происходящих изменений в тканях [35]. При повреждении тканей, вызванном окислительным стрессом и воспалительными реакциями, происходят процессы деградации внеклеточного матрикса (ВКМ). Пептидазы структурных компонентов тканей (матриксные металлопротеиназы типа матриксной металлопротеиназы (ММП)-2) разрушают внеклеточный матрикс коллаген, эластин, базальную мембрану, ламинин, фибронектин. Интересно, что деградировавшие компоненты матрикса могут дополнительно усиливать воспалительные процессы [31]. Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (TIMP)-2 является важным антагонистом ММР-2, который способствует заживлению повреждений тканей и восстановлению ран. Затем ТИМП-2 ассоциируется с лучшими функциональными показателями дыхательных путей при ХОБЛ [38,15]. Более того также не стоит забывать об окислительном стрессе, при котором некоторые клетки производят свободные радикалы и другие вредные молекулы, которые могут наносить вред легочной ткани и приводить к ухудшению функции легких. Некоторые интерлейкины, такие как IL-6, могут способствовать окислительному стрессу в легких при ХОБЛ. Это происходит через активацию клеток, которые производят свободные радикалы [27]. Следуя этим данным, можно сделать вывод что интерлейкины имеют 4 основных эффектов при развитии патогенеза ХОБЛ, которыми являются воспаление, повреждение тканей, ремоделирование тканей также окислительный стресс.

Интерлейкины как потенциальное лечение при ХОБЛ. Хотя существуют традиционные методы лечения, такие как ингаляционные глюкокортикостероиды и бронходилататоры, эти методы не всегда эффективны и могут иметь побочные эффекты. В связи с этим, исследователи ищут новые и инновационные способы лечения с этой болезнью. Один потенциальный метод лечения, который набирает популярность в последние годы, это использование интерлейкинов. Они взаимодействуют с другими клетками, сигнализируя им, что происходит в организме. Интерлейкины также участвуют в воспалительном ответе, который является ключевым компонентом развития ХОБЛ. Интерлейкины могут быть полезны в лечении ХОБЛ, потому что они могут уменьшить воспаление в легких, которое приводит к повреждению тканей [5]. Они также могут помочь восстановить нормальную функцию легких и снизить частоту обострений. Интересно, что различные типы интерлейкинов могут иметь различный эффект на организм. Некоторые типы могут увеличивать воспаление и ухудшать состояние больного, в то время как другие могут уменьшать воспаление и способствовать восстановлению тканей. Воспаление является ключевым компонентом развития ХОБЛ. Оно вызывает повреждение тканей и уменьшение функции легких. Интерлейкины могут помочь контролировать этот процесс, уменьшая количество воспалительных клеток в легких и уменьшая секрецию воспалительных медиаторов. Это может замедлить прогрессирование болезни и

уменьшить частоту обострений. Одним из наиболее изученных типов интерлейкинов является интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 может усиливать воспаление в легких, но также может помочь регулировать иммунный ответ и способствовать восстановлению тканей. Исследования показывают, что у больных ХОБЛ повышен уровень ИЛ-6 в легких, поэтому блокирование этого интерлейкина может быть эффективным способом лечения [19]. Нацеливание на ИЛ-6 остается многообещающим подходом в лечении ХОБЛ. Исследователи изучали использование тоцилизумаба, антитела, которое ингибирует сигнальный путь IL-6, при ХОБЛ. Примечательно, что тоцилизумаб ингибирует воспалительную реакцию и уменьшает ее повреждающее действие [28]. В настоящее время проводятся экспериментальные исследования для определения его безопасности и оптимальных дозировок для терапевтического применения. Более того существуют ингибиторы ИЛ-1, которые служат как потенциальное лечение при ХОБЛ. Интерлейкин-1 (ИЛ-) представляет собой провоспалительный цитокин, который играет важную роль в развитии хронического воспаления в дыхательных путях в ответ на вредные раздражители. При ХОБЛ ИЛ-1 индуцирует рекрутирование эндотелиальных клеток и макрофагов, что приводит к повреждению тканей и усилению воспалительной реакции. Терапевтические вмешательства, нацеленные на ИЛ-1, показали многообещающие результаты в доклинических оценках. Например, было показано, что ингибиторы рецептора ИЛ-1 ослабляют повреждение, вызванное воздействием сигаретного дыма [4]. Более того, существует лечение, нацеленное на ИЛ-8. ИЛ-8 рекрутирует нейтрофилы, усиливая реакцию и усугубляя воспаление, что приводит к пагубному снижению функции легких. Текущие методы лечения, нацеленные на ИЛ-8 в экспериментах с ХОБЛ, включают кортикостероиды и ингибиторы фосфодиэстеразы. Было показано, что эти методы лечения дают благоприятные ответы в продемонстрированных исследованиях [40]. Кроме того, также существует методы лечение с ИЛ-17. ИЛ-17 действует вопреки действию ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 в организме больных ХОБЛ, но все же рассматривается как перспективный терапевтический вариант. В исследованиях было проверено блокирование активности IL-17 с помощью моноклональных антител, что продемонстрировало многообещающие результаты за счет ингибирования повреждения тканей, противовоспалительной активности и предотвращения обострений [14]. Даже если полная функция ИЛ-33 при ХОБЛ полностью не ясна исследования показали, что ингибирование IL-33 оказывает противовоспалительное действие при воспалении, вызванном сигаретным дымом, при ХОБЛ. Существенный акцент делается на исследования по всестороннему изучению IL-33 как многообещающего лечения ХОБЛ [17]. Следуя расследованным данным ясно, что интрелейкины являются новейшим методом лечения ХОБЛ. Было проведено множество исследований, которые нацелены на лечение ХОБЛ с помощью интерлейкинов. Однако, ученные полностью не изучили механизм работы этой терапии. Так как многие побочные эффекты этого лечения полностью не ясны. По этой причине стоит учесть, что традиционные методы лечение в данной время эффективнее так как мы знаем все механизмы и побочные эффекты этого лечения.

Таким образом, хроническая обструктивная болезнь легких — изнурительное и опасное для жизни респираторное заболевание, характеризующееся стойкими респираторными симптомами и обструкцией дыхательных путей. Многолетние исследования помогли установить, что иммунный ответ на воспаление играет важную роль при ХОБЛ. Интерлейкины (ИЛ) представляют собой цитокины, продуцируемые различными иммунными и неиммунными клетками, которые являются важными медиаторами иммунных путей. Модуляция интерлейкинов обладает огромным потенциалом в качестве нового подхода к лечению ХОБЛ. Различные интерлейкины, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-33 и ИЛ-10, вовлечены в патогенез ХОБЛ, при этом у пациентов с этим заболеванием наблюдаются повышенные уровни. Блокада этих и других цитокинов или модулирование заболевания может обеспечить терапевтический эффект при ХОБЛ. Существующие исследования показали неоднозначные результаты относительно противовоспалительной эффективности различных методов лечения на основе интерлейкинов. Каждый интерлейкин, участвующий в патогенезе ХОБЛ, имеет свой специфический механизм, что представляет собой проблему в разработке эффективного лекарства. Необходимы дополнительные исследования для определения дозировок и безопасности лечения на основе интерлейкинов, включая клинические исследования, в которых оценивается эффективность этих различных методов лечения в различных контекстах. Хотя терапевтические стратегии, основанные на интерлейкинах, при лечении ХОБЛ являются многообещающими, они требуют значительного дальнейшего изучения. Эффективность различных ингибиторных вмешательств, нацеленных на определенные интерлейкины, и их безопасность в клинических испытаниях должны быть точно оценены. Кроме того, необходимо провести дополнительные исследования конкретных механизмов, лежащих в основе каждого интерлейкина, и их взаимодействия с другими путями иммунной системы в патогенезе ХОБЛ, чтобы гарантировать, что эти методы лечения являются научно обоснованными, эффективными и безопасными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albano GD, Gagliardo RP, Montalbano AM, Profita M. Overview of the Mechanisms of (Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. Antioxidants (Basel). 2022 Nov 13;11(11):2237. doi: 10.3390/antiox11112237. PMID: 36421423;

PMCID: PMC9687037.
2. Bauer RN, Diaz-Sanchez D, Jaspers I. Effects of air pollutants on innate immunity: the role of Toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jan;129(1):14-24; quiz 25-6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.004. PMID: 22196521; PMCID: PMC4341993.
3. Boutou A.K., Pitsiou G.G., Stanopoulos I., Kontakiotis T., Kyriazis G., Argyropoulou P. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: A case-control study. QJM. 2012;105:657–663. doi: 10.1093/qjmed/hcs024/
4. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M, Ward CK, Finch DK, Penney M, Newbold P, van der Merwe R. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2017 Aug 9;18(1):153. doi: 10.1186/s12931-017-0633-7. PMID: 28793896; PMCID: PMC5551010.
5. Caramori G, Adcock IM, Di Stefano A, Chung KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Apr 28;9:397-412. doi: 10.2147/COPD.S42544. PMID: 24812504; PMCID: PMC4010626.
6. Chang, Y., Nadigel, J., Boulais, N. et al. CD8 positive T cells express IL-17 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 12, 43 (2011). doi: /10.1186/1465-9921-12-43.
7. Chen K, Kolls JK. Interluekin-17A (IL17A). Gene. 2017 May 30;614:8-14. doi: 10.1016/j.gene.2017.01.016. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28122268; PMCID: PMC5394985.
8. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.
9. Christopoulou M E, Papakonstantinou E, Stolz D. Matrix Metalloproteinases in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Mol Sci. 2023 Feb 14;24(4):3786. doi: 10.3390/ijms24043786. PMID: 36835197; PMCID: PMC9966421.
10. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Oct 17;9:1207-24. doi: 10.2147/COPD.S51226. PMID: 25378921; PMCID: PMC4207545.
11. Donovan C, Hansbro PM. IL-33 in Chronic Respiratory Disease: From Preclinical to Clinical Studies. ACS Pharmacol Transl Sci. 2019 Dec 20;3(1):56-62. doi: 10.1021/acsptsci.9b00099. PMID: 32259088; PMCID: PMC7088894.
12. Emmanuel T. Osei, Corry-Anke Brandsma, Wim Timens, Irene H. Heijink, Tillie-Louise Hackett. Current perspectives on the role of interleukin-1 signalling in the pathogenesis of asthma and COPD. European Respiratory Journal Feb 2020, 55 (2) 1900563; DOI: 10.1183/13993003.00563-2019).
13. Gadgil A, Duncan SR. Role of T-lymphocytes and pro-inflammatory mediators in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3(4):531-41. doi: 10.2147/copd.s1759. PMID: 19281072; PMCID: PMC2650590.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2022 report. https://goldcopd.org/
15. Ghanei M., Ghalejooghi N.A.Z., Nourani M.R., Harandi A.A., Fooladi A.A.I. Effect of TGFß1 and TIMP2 on disease activity in asthma and COPD. Iran. J. Allergy Asthma Immunol. 2010;9:79–86.
16. Ham J, Kim J, Ko YG, Kim HY. The Dynamic Contribution of Neutrophils in the Chronic Respiratory Diseases. Allergy Asthma Immunol Res. 2022 Jul;14(4):361-378. doi: 10.4168/aair.2022.14.4.361. PMID: 35837821; PMCID: PMC9293600.
17. Hlapčić I, Belamarić D, Bosnar M, Kifer D, Vukić Dugac A, Rumora L. Combination of Systemic Inflammatory Biomarkers in Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Performance and Identification of Networks and Clusters. Diagnostics (Basel). 2020 Nov 30;10(12):1029. doi: 10.3390/diagnostics10121029. PMID: 33266187; PMCID: PMC7760570.
18. Huang H, Huang X, Zeng K, Deng F, Lin C, Huang W. Interleukin-6 is a Strong Predictor of the Frequency of COPD Exacerbation Within 1 Year. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Oct 28;16:2945-2951. doi: 10.2147/COPD.S332505. PMID: 34737559; PMCID: PMC8560075.
19. Iryna Savelikhina, Mykola Ostrovskyy, Kseniia Ostrovska, Mariana Kulynych-Miskiv, Oleksandr Varunkiv European Respiratory Journal Sep 2018, 52 (suppl 62) OA3267; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA3267.
20. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clin Transl Med. 2015 Dec;4(1):68. doi: 10.1186/s40169-015-0068-z. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26220864; PMCID: PMC4518022.
21. Liu M, Wu K, Lin J, Xie Q, Liu Y, Huang Y, Zeng J, Yang Z, Wang Y, Dong S, Deng W, Yang M, Wu S, Jiang W, Li X. Emerging Biological Functions of IL-17A: A New Target in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? Front Pharmacol. 2021 Jul 2;12:695957. doi: 10.3389/fphar.2021.695957. PMID: 34305606; PMCID: PMC8294190.
22. Liu M, Wu K, Lin J, Xie Q, Liu Y, Huang Y, Zeng J, Yang Z, Wang Y, Dong S, Deng W, Yang M, Wu S, Jiang W, Li X. Emerging Biological Functions of IL-17A: A New Target in Chronic Obstructive

Pulmonary Disease? Front Pharmacol. 2021 Jul 2;12:695957. doi: 10.3389/fphar.2021.695957. PMID: 34305606; PMCID: PMC8294190.
23. Lopez-Campos JL, Soler-Cataluna JJ, Miravitlles M. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: future challenges. Arch Bronconeumol. 2020;56(2):65–67. doi: 10.1016/j.arbres.2019.06.001.
24. Nurwidya F, Damayanti T, Yunus F. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Jan;79(1):5-13. doi: 10.4046/trd.2016.79.1.5. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26770229; PMCID: PMC4701795.
25. Park YB, Rhee CK, Yoon HK, Oh YM, Lim SY, Lee JH, Yoo KH, Ahn JH; Committee of the Korean COPD Guideline 2018. Revised (2018) COPD Clinical Practice Guideline of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease: A Summary. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018 Oct;81(4):261-273. doi: 10.4046/trd.2018.0029. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29926554; PMCID: PMC6148094.
26. Pease JE, Sabroe I. The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy. Am J Respir Med. 2002;1(1):19-25. doi: 10.1007/BF03257159. PMID: 14720072; PMCID: PMC7102088.
27. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28819546; PMCID: PMC5551541.
28. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1281-90. doi: 10.7150/ijbs.4874. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23136556; PMCID: PMC3491451.
29. Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, Wegmann M, Beisswenger C. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases. Cells. 2022 Jul 6;11(14):2132. doi: 10.3390/cells11142132. PMID: 35883573; PMCID: PMC9318387.
30. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? Mediators Inflamm. 2013;2013:413735. doi: 10.1155/2013/413735. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23956502; PMCID: PMC3728539.
31. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF-β Signaling in Lung Health and Disease. Int. J. Mol. Sci. 2018;19:2460. doi: 10.3390/ijms19082460.
32. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? Respir Res. 2006 May 2;7(1):70. doi: 10.1186/1465-9921-7-70. PMID: 16669999; PMCID: PMC1479815.
33. Shyam Prasad Shetty B, Chaya SK, Kumar V S, Mahendra M, Jayaraj BS, Lokesh KS, Ganguly K, Mahesh PA. Inflammatory Biomarkers Interleukin 1 Beta (IL-1β) and Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF-α) Are Differentially Elevated in Tobacco Smoke Associated COPD and Biomass Smoke Associated COPD. Toxics. 2021 Apr 1;9(4):72. doi: 10.3390/toxics9040072. PMID: 33915841; PMCID: PMC8066753.
34. Singh D. IL-33 in COPD: the hunt for responder subgroups. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):425-426. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00005-4. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35339232.
35. Stewart A.G., Thomas B., Koff J. TGF-β: Master regulator of inflammation and fibrosis. Respirology. 2018;23:1096–1097. doi: 10.1111/resp.13415.
36. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67:957–963.
37. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295. PMID: 25190079; PMCID: PMC4176007.
38. Turino G.M. Proteases in COPD: A critical pathway to injury. Chest. 2007;132:1724–1725. doi: 10.1378/chest.07-1572.
39. 39.Vitenberga Z, Pilmane M, Babjoniševa A. An Insight into COPD Morphopathogenesis: Chronic Inflammation, Remodeling, and Antimicrobial Defense. Medicina (Kaunas) 2019 Aug 17;55(8):496. doi: 10.3390/medicina55080496. PMID: 31426487; PMCID: PMC6723364).
40. Wang C, Zhou J, Wang J, Li S, Fukunaga A, Yodoi J, Tian H. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. Signal Transduct Target Ther. 2020 Oct 27;5(1):248. doi: 10.1038/s41392-020-00345-x. PMID: 33110061; PMCID: PMC7588592.
41. Wei J, Xiong XF, Lin YH, Zheng BX, Cheng DY. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2015 Aug 27;3:e1199. doi: 10.7717/peerj.1199. PMID: 26336642; PMCID: PMC4556145.
42. Wu J, Ding J, Yang J, Guo X, Zheng Y. MicroRNA Roles in the Nuclear Factor Kappa B Signaling Pathway in Cancer. Front Immunol. 2018 Mar 19;9:546. doi: 10.3389/fimmu.2018.00546. PMID: 29616037; PMCID: PMC5868594.
43. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3341-3348 https://doi.org/10.2147/COPD.S176122
44. Yamada M, Suzuki K, Kudo S, Totsuka M, Nakaji S, Sugawara K. Raised plasma G-CSF and IL-6 after exercise may play a role in neutrophil mobilization

into the circulation. J Appl Physiol (1985). 2002 May;92(5):1789-94. doi: 10.1152/ japplphysiol. 00629.2001. PMID: 11960925.
45. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, Narita N. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. Chest. 1997 Aug;112(2):505-10. doi: 10.1378/chest.112.2.505. PMID: 9266891.
46. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. Periodontol 2000. 2015 Oct;69(1):142-59. doi: 10.1111/prd.12083. PMID: 26252407; PMCID: PMC4530463.
47. Zhang J, Bai C. The Significance of Serum Interleukin-8 in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tanaffos. 2018 Jan;17(1):13-21. PMID: 30116274; PMCID: PMC6087525.
48. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007 Spring;45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506; PMCID: PMC2785020.
49. Zou Y, Chen X, Liu J, Zhou DB, Kuang X, Xiao J, Yu Q, Lu X, Li W, Xie B, Chen Q. Serum IL-1β and IL-17 levels in patients with COPD: associations with clinical parameters. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Apr 24;12:1247-1254. doi: 10.2147/COPD.S131877. PMID: 28490868; PMCID: PMC5413485.

УДК:616.72.-002-001.891.53-008.8

СРАВИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СИНОВИАЛЬНОГО ВЫПОТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСТЕОАРТРОЗЕ

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

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: *ревматоидли артрит (РА) ва остеоартрит (ОА) билан оғриган беморларнинг синовиал суюқлиги (СС) таркибини қиёсий кенг қамровли ўрганиш бўлди.*

Материаллар ва усуллар. *РА билан оғриган 42 нафар ва ОА билан оғриган 6 нафар беморларда ССни кенг қамровли ўрганиш олиб борилди. ССда ҳужайра таркибидаги С-реактив оқсил (СРО), фибриноген миқдори, умумий оқсил, глюкоза, сийдик кислотаси, калций ва холестерин миқдори ўрганилди.*

Натижалар ва муҳокама. *РА ва ОА билан оғриган беморларнинг ССда умумий оқсилни ўзаро солиштирганда РАга нисбатан ОА билан оғриган беморларда ишончли камайиши, назорат гуруҳи нисбатан солиштирганда эса иккала касалликларда ҳам назоратга нисбатан ишончли камайиши аниқланди. Худди шундай иккала касалликдаги С-реактив оқсилнинг назоратга нисбатан юқори даражада ишончли ошганлиги кузатилди. Сийдик кислотаси миқдорида иккала касалликлар орасида ўзаро сезиларли фарқлар кузатилмаган бўлсада, назоратга нисбатан иккала касалликда ишончли камайганлиги аниқланди. РА билан оғриган беморларнинг ССдаги лейкоцитларнинг миқдори ОА билан оғриган беморларга нисбатан икки марта ошганлиги кузатилди. Сегмент ядроли лимфоцитларнинг миқдори РА билан оғриган беморлар ССлигида ОА билан оғриган беморлардагига нисбатан бир неча марта ошганлиги аниқланди. Таёқча ядроли лимфоцитлар РАда назоратга нисбатан ишончли камайгани аниқланган бўлса, ОАда ушбу*

SUMMARY

The aim of the study *is a comparative comprehensive study of the composition of synovial fluid (SF) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).*

Materials and methods. *A comprehensive study of SF was carried out in 42 patients with RA, 6-OA. Cellular composition was studied in the SF, C-reactive protein (CRP), fibrinogen level, total protein, glucose, uric acid, calcium, and cholesterol were determined.*

Results and discussion. *In patients with RA and OA, a significant decrease in total SF protein is found compared to the reference values, but at the same time, there are no significant differences between these diseases, although the values obtained in OA are somewhat lower than in RA. The values of C-reactive protein in both diseases are many times highly significantly increased in comparison with the reference values, although this indicator is somewhat lower in OA. The level of uric acid is also significantly reduced in both diseases without significant differences between them. A twofold increase in leukocytes in the SF of RA patients is revealed in comparison with OA patients. A multiple increase in segmented lymphocytes was found in comparison with the reference data; in OA, their content in the effusion is somewhat higher than in RA. And stab lymphocytes are significantly reduced in RA in comparison with the reference values, and this is not detected in OA. An almost twofold increase in monocytes in OA compared with RA is found, and vice versa, an increase in lymphocytes by 1.56 times in RA compared with OA. In both diseases, a significant*

кўрсаткичлар ишончли бўлмади. ОА билан оғриган беморларга РА билан оғриган беморларга нисбатан моноцитларнинг миқдорини икки баравар кўпайишини ва аксинча, РА билан оғриган беморларда ОА нисбатан лимфоцитларнинг 1,56 марта кўпайиши аниқланди. Иккала касалликда ҳам мос равишда ушбу кўрсаткичлар назоратга нисбатан солиштирганда ишончли даражада камайиши кузатилди. Калций миқдорини кузатганимизда иккала касалликлар орасида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади, аммо РА билан оғриган беморларнинг ССда холестерин миқдори ОАга нисбатан 1,23 баравар юқорилиги аниқланди.

Хулоса:

1. РА билан оғриган беморларнинг ССда лейкоцитлар сонининг ОАга нисбатан солиштирганда 2,11 марта ва лимфоцитлар сонининг 1,56 марта ошганлиги ва аксинча, ОА билан оғриган беморларда РА билан оғриган беморларга нисбатан моноцитлар миқдори 1,82 марта кўпайганлиги аниқланди.

2. ОА билан оғриган беморларда умумий оқсилнинг назоратга нисбатан 1,39 марта ишончли ошганлиги аниқланган бўлса, ушбу кўрсаткич РАда кузатилмади.

3. РА ва ОАдаги ССгида сийдик кислотасининг ишончли пасайиши ва аксинча, С-реактив оқсилнинг ишончли ошиши кузатилган бўлса, аммо иккала касалликлар орасидаги фарқлар аниқланмади.

Калит сўзлар: *ревматоидли артрит, остеоартроз, синовиал суюқлик, умумий оқсил, С-реактив оқсил, калций, холестерин, сийдик кислотаси, фибриноген, ҳужайра элементлари.*

decrease in the results obtained in comparison with the reference indicators was revealed. Calcium values do not differ significantly from each other, and the level of SF cholesterol in RA turned out to be 1.23 times higher than in OA.

Conclusions:

1. With RA, an increase in the number of SF leukocytes by 2.11 times compared with OA and the number of lymphocytes by 1.56 times is found, and vice versa, monocytes are increased in OA by 1.82 times compared with RA.

2. In OA, a significant decrease in the total fat protein by 1.39 times compared with the reference values is detected, which is not observed in RA.

3. In SF in RA and OA, a significant decrease in uric acid is detected, and vice versa, a significant increase in the level of C-reactive protein compared to the reference values without significant differences between these diseases.

Keywords: *rheumatoid arthritis, osteoarthritis, synovial fluid, total protein, C-reactive protein, calcium, cholesterol, uric acid, fibrinogen, cellular elements.*

Синовиальный выпот (синовиальная жидкость (СЖ) развивается при достаточно большом числе ревматических заболеваний, но наиболее часто при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрозе (остеоартрите) крупных сус тавов (ОА). Несмотря на то, что синовиальный выпот изучается уже на протяжении свыше ста лет, вопросы дифференциальной диагностики выпота в зависимости от характера заболевания остаются еще не до конца изученными, тем более что наиболее часто жидкость появляется в коленных суставах, которые поражаются при этих заболеваниях, в связи с чем на ранней стадии заболевания достаточно сложно установить диагноз без исследования синовиального выпота.

По составу СЖ, который значительно меняется при наличии суставной патологии, можно судить о состоянии синовиальной среды [4,5,9]. Имеются работы, посвященные составу при развитии остеоартроза и РА [2,4, 6,7], однако в литературе очень мало работ, посвященных электролитному составу нормальной синовиальной жидкости [5,7] и практически не исследованы его изменения при развитии патологического процесса, тем более в сравнительном аспекте. Это связано с тем, что во многих случаях получение СЖ представляется весьма сложным и требует определенной квалификации врача (исследователя), во-вторых, необходимо наличие оснащенной должным образом лаборатории, и, в-третьих, требуется согласие пациента на проведение данной процедуры, т.к. пациенты с одной стороны испытывают страх перед процедурой, особенно её предполагаемой болезненностью, с другой - перед повторным накоплением жидкости. И, наконец, большой проблемой остается отсутствие должных референтных значений показателей СЖ ввиду того, что её получение у здорового человека крайне затруднено и обычно исследователи вынуждены брать в качестве референтных значений данные СЖ полученной от трупов лиц, погибших от случайных причин. Однако ввиду незначительности данных выборок эти показатели остаются дискутабельными. С другой стороны, исследователи пытаются сравнивать полученные показатели с нормальными показателями периферической крови, что тоже не является корректным. Это приводит к тому, что интерпретация полученных данных продолжает оставаться достаточно противоречивой [1,11].

Развитие современных технологий лабораторной диагностики привело к возможности дальнейшего изучения клеточного, биохимического, электролитного, воспалительного, иммунологического и иммунофармакологическо го изучения СЖ, что позволило улучшить возможности диагностики и эффек тивно-

сти лечения больных различными ревматическими заболеваниями.

Целью исследования явилось сравнительное комплексное изучение состава синовиальной жидкости у больных РА и ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное исследование СЖ у 42 больных с РА, 6- ОА. Средний возраст больных РА составил 53,4±2,25 года, средняя продолжительность заболевания – 7,53±1,1 года. Среди больных РА было 6 мужчин, среди пациентов ДОА мужчин было двое. Из 42 больных РА 6 было серонегативными, а остальные серопозитивными. Средний возраст больных ОА (из них 2 мужчин) составил 64,6±5,2 года, средняя продолжительность заболевания – 8,0±3,73 года. Диагноз РА устанавливали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г и рабочей классификации, предложенной ассоциацией ревматологов России (2003), ОА – соответственно критериям АРА 1986 г и модификации ассоциации ревматологов России (2022). У пациентов исследовалась СЖ, полученная в асептических условиях путем аспирации коленного сустава в количестве от 1 до 115 мл. В СЖ исследовался клеточный состав, проводилось определение С-реактивного белка (СРБ), уровня фибриногена, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты, кальция, холестерина, осуществлялось бактериоскопическое изучение мазка и исследование на микобактерии туберкулеза. Исследование клеточного состава осуществлюсь общепринятыми методами с окраской по Романовскому- Гимзе на гематологическом анализаторе-автомате Mindray BS-5000 (КНР), микобактерий туберкулеза – окраской по Цилю-Нильсену, бактериоскопическое исследование осуществлялось окраской по Граму, определение общего белка- биуретовым методом, определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, глюкозы, мочевой кислоты, кальция, холестерина и фибриногена стандартными наборами реагентов на биохимическом анализаторе Dirui GS-T240 (КНР), согласно инструкции фирмы-производителя.

Важным фактором, оказывающим влияние на интерпретацию полученных результатов, явилось сравнение полученных результатов с нормальными значениями СЖ. Однако получить СЖ у здорового человека практически невозможно с одной стороны, а с другой и неэтично, в связи с чем авторы вынужденно используют литературные данные.

Так, значения общего белка взяты у Е.С. Спиркиной о соавт.[5,6,7], посвящённых изучению некоторых биохимических показателей в СЖ трупах лиц (общий белок), погибших от случайных причин и не имевших при жизни суставной патологии.

Референтные значения мочевой кислоты нами взяты у И.Н. Щендригина и соавт.[15], а глюкозы у Синяченко О.В. и соавт [10]. К сожалению, в доступной литературе нет данных о нормальном значении фибриногена в СЖ, в связи чем мы вынуждено берем нормативные показатели периферической крови.

Результаты клеточного состава СЖ взяты нами в работе Захватова А.Н. и соавт [3], приводящих данные клеточного состава у здоровых добровольцев.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные приведены в таблице.

Показатели СЖ у больных ревматическими заболеваниями

№	показатель	показатели СЖ РА	показатели СЖ ОА	референтные значения	P
1	общ.белок, г/л	20,11±1,96	18,62±2,59**	25,9 ± 3,3	>0,05
2	глюкоза, ммоль/л	3,86±0,35	3,17±0,09	<5,5	>0,05
3	фибриноген, г/л	3,93±0,09	4,19±0,03	2-4	>0,05
4	СРБ, мг/л	21,5±1,54	18±5,02	1,01 ± 0,15	<0,001
5	мочевая к-та, мкмоль/л	287,21±23,04	280,46±50,43	452,4 ±3,57	<0,05
6	лейкоциты,103/л	14,8±1,4*	7±1,6*	<2	<0,001
7	эритроциты, 1012/л	3,11±0,31	2,8±0,78	единичные	<0,001
8	сегментоядерные,%	58,33±1,67*	63±3,45*	6,91 ± 1,84	<0,001
9	палочкоядерные,%	3,90±0,22	4,2±0,2	5,11 ± 0,44	<0,05
10	эозинофилы,%	2,9±0,34	3,2±0,49	нет данных	
11	моноциты,%	4,5±0,76*	8,2±3,95*	8,51 ± 0,95	<0,001
12	лимфоциты,%	31,48±1,81*	20,2±5,39*	69,81 ± 3,11	<0,001
13	холестерин, ммоль/л	4,54±0,27	3,7±1,12	3,8±0,4	>0,05
14	кальций, ммоль/л	1,89±0,03	1,92±0,09	1,89±0,28	>0,05

Примечания: Значения Р относительно референтных величин,

*-достоверные различия между РА и ОА,

**-достоверные различия между ОА и референтными значениями.

Из полученных результатов видно, что у пациентов как РА, так и ОА обнаруживается достоверное снижение общего белка СЖ по сравнению с референтными значениями, но в тоже время не обнаруживаются достоверные отличия между этими заболеваниями, хотя при ОА полученные значения несколько ниже, чем при РА. Значения С-реактивного белка при обоих заболеваниях многократно высокодостоверно повышено в сравнении с референтными значениями, хотя при ОА этот показатель несколько ниже. Уровень мочевой кислоты также существенно достоверно снижен при обоих заболеваниях без существенных отличий между ними.

Выявляется двукратное повышение лейкоцитов в СЖ больных РА в сравнении с пациентами ОА, что объяснимо воспалительной природой выпота при РА.

Изучение клеточного состава выпота показало многократное повышение сегментоядерных лимфоцитов в сравнении с референтными данными, при чем при ОА их содержание в выпоте несколько выше, чем при РА. А палочкоядерные лимфоциты достоверно снижены при РА в сравнении с референтными значениями, а при ОА это не выявляется. Обнаруживается почти двухкратное повышение моноцитов при ОА в сравнении с РА, и наоборот, повышение лимфоцитов в 1,56 раза при РА в сравнении с ОА. При обоих этих заболеваниях выявлено достоверное снижение полученных результатов в сравнении с референтными показателями.

Вышеперечисленные показатели в большей степени обусловлены различным характером воспаления при этих нозологиях, хотя ранее в доступной литературе в сравнительном аспекте не обсуждались [13,14].

Значения кальция существенно между собой не отличаются, а уровень холестерина СЖ при РА оказался повышенным в 1,23 раза в сравнении с ОА.

Полученные данные значений общего белка и кальция согласуются с данными Матвеевой Е.Л и др.[6,8]. Однако до настоящего времени причины повышение холестерина в СЖ изучены недостаточно, и с одной стороны свидетельствуют об общем нарушении метаболизма холестерина, что объяснимо виду весьма высокого возраста больных РА, с другой стороны – порой достаточно длительным существованием синовиита в небольших количествах [12].

Необходимо отметить, что во всех случаях исследования СЖ на туберкулез при окраске по Цилю-Нильсену микобактерии обнаружены не были, а при окраске по Граму на флору результат также был отрицательным. Также не обнаруживались атипичные клетки.

Таким образом в СЖ больных РА и ОА выявляются достоверные различия, прежде всего клеточного состава, что служит дифференциально-диагностическим признаком, особенно на ранней стадии заболевания.

ВЫВОДЫ

1. При РА обнаруживается повышение числа лейкоцитов СЖ в 2,11 по сравнению с ОА и числа лимфоцитов в 1,56 раза, и наоборот, моноциты повышены при ОА в 1,82 раза в сравнении с РА.

2. При ОА выявляется достоверное снижение общего белка СЖ в 1,39 раза сравнению с референтными значениями, чего не наблюдается при РА.

3. В СЖ при РА и ОА выявляется достоверное снижение мочевой кислоты, и наоборот, значительное повышение уровня С-реактивного белка по сравнению с референтными значениями без существенными достоверными различиями между этими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко Т.Г., Шлыкова Г.И., Теплякова О.В. Исследование синовиальной жидкости - клиническая значимость полученных результатов. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(8): 478-484. DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-8-478-484
2. Ельчанинова Т.И., Радченко В.В., Дядюра Л.Н. Клинико-диагностическое значение исследования клеточного состава синовиальной жидкости у женщин в перименопаузе // Materials of the XIV international scientific and practical conference □ 07 -15 marca 2018 roku C.37-42.
3. Захватов, А. Н. Коррекция дисбаланса синовиоцитограммы у пациентов с посттравматическим синовитом / А. Н. Захватов, Т. В. Тарасова, Д. А. Хайдар // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 4 (52). – С. 50–56. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-4-
4. Коваленко В.Н., Гавриш А.С., Гавриленко Т.И., Киндзерская О.Л., Якушко Л.В. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита //Український ревматологічний журнал.- Киев.- 2007.- № 1 (27).- С.47-54.
5. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С., Чегуров О.К. Изменение электролитного состава синовиальной жидкости у больных остеоартрозом коленного сустава на разных стадиях заболевания // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.; URL: https://science-education.ru /ru /article/view?id=19819
6. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С. Некоторые биохимические показатели синовиальной среды крупных суставов человека в норме //Вестник ВолГМУ2018 Выпуск 1 (65). С.40-43.
7. Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г., Буравцов П.П., Бирюкова М.Ю., Чегуров О.К. Биохимические изменения в синовиальной жидкости больных с остеоартрозом коленного сустава различной этиологии //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2013, 5 (93) С.60-63.
8. Матвеева Е.Л, Гасанова А.Г., Чегуров О.К.

Состояние синовиальной среды у больных с дегенеративно- дистрофическими изменениями коленного сустава, сопровождающимися дефектами суставных поверхностей //Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2016 Том 23, № 4 С.40-43.
9. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология национальное руководство.- Москва: ГЭОТАР-Медиа,-2008.-714с
10. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости //Український ревматологічний журнал. -Киев, -2008. - №2(32).- С.30-39.
11. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости// Медицинские новости 2012.- №4.- С.24-28
12. Baisya R. "Cholesterol Crystal in Chronic Rheumatoid Arthritis: A Forgotten Entity". // J. Arthritis, 2021, 10(10), 001
13. Helen L. Wright, Max Lyon, Elinor A. Chapman, Robert J. Moots, Steven W. Edwards Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid Neutrophils Drive Inflammation Through Production of Chemokines, Reactive Oxygen Species, and Neutrophil Extracellular Traps// Front Immunol 2020; 11: 584116. Published online 2021 Jan 5. doi: 10.3389/fimmu.2020.584116
14. P. Haubruck, M. Magalhaes Pinto, B. Moradi, C. B. Little, R. Gentek Monocytes, Macrophages, and Their Potential Niches in Synovial Joints – Therapeutic Targets in Post-Traumatic Osteoarthritis? //Front Immunol. 2021; 12: 763702.Published online 2021 Nov 4. doi: 10.3389/fimmu.2021.763702
15. Schendrigin I.N., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Avanesyan S.S., Sizonenko M.N., Grimm W.-D., Povetkin S.N., Piskov S.I. Clinical and pathogenetic significance of amylase level and microtomographic index of synovial fluid in various joint lesions. Sovremennye tehnologii v medicine 2022; 14(6): 42, https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05

УДК: 616.72-002.77-008.8

ЗАВИСМОСТЬ СОСТАВА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ ОТ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ

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

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: *Ревматоидли артрит (РА) билан оғриган беморларнинг синовиал суюқлиги (СС) таркибини серологик вариантларига қараб фарқларини ўрганиш бўлди.*

Материаллар ва усуллар. *РА билан оғриган 42 нафар беморларнинг СС бўйича кенг қамровли тадқиқотлар олиб борилди. Ушбу беморларнинг 6 нафарини серонегатив беморлар ташкил қилди. ССда ҳужайра таркибидаги: С-реактив оқсил, фибриноген миқдори, умумий оқсил, глюкоза, сийдик кислотаси, калций, холестерин, ревматоидли омил ҳамда Ривалта тести ўрганилди.*

Натижалар ва мухокамалар. *РА касаллигининг серопозитив вариантидан фарқли ўлароқ, серонегатив вариантида умумий оқсилнинг ишончли ошиши аниқланди. Серонегатив вариантида эса глюкоза миқдорининг 1,18 баравар, С-реактив оқсилнинг 1,19 баравар ишончсиз ошиши кузатилди. Серопозитив вариантида моноцитларнинг нисбий кўрсаткичларининг 1,27 баравар юқорилиги, мутлақ кўрсаткичларининг эса серонегатив вариантига нисбатан 1,73 баравар юқорилиги аниқланди.*

Хулоса: *РАнинг серонегатив варианти билан оғриган беморларда ССдаги умумий оқсилнинг серонегатив вариантига нисбатан ишончли ошиши ва аксинча, серопозитив вариантида эса серонегатив вариантига нисбатан моноцитларнинг ишончли кўпайиши аниқланди.*

Калит сўзлар: *ревматоидли артрит, синовиал суюқлик, серологик вариант, умумий оқсил, моноцитлар, глюкоза.*

SUMMARY

The aim of the study *was to study the differences in the composition of synovial fluid (SF) in patients with rheumatoid arthritis (RA) depending on the serological variants.*

Materials and methods. *A comprehensive study of SF was conducted in 42 pa-tients with RA, 6 of them seronegative. The cellular composition was studied in the SF, the determination of C-reactive protein, the level of fibrinogene, total protein, glucose, uric acid, calcium, cholesterol, rheumatoid factor was carried out, the rivalta sample was determined.*

Results and discussion. *There is a significant increase in total protein in the sero-negative variant, as opposed to the seropositive one. An unreliable increase in glucose level by 1.18 times, C-reactive protein by 1.19 was revealed in the seronegative variant. The relative index of monocytes in the seropositive variant is 1.27 times higher, and the absolute index is 1.73 times higher compared to the seronegative variant.*

Conclusion: *in the seronegative variant of RA, there is a significant increase in total protein with SF in the seronegative variant in comparison with the seropositive one, and vice versa, an increase in monocytes in the seropositive variant of the disease.*

Keywords: *rheumatoid arthritis, synovial fluid, serological variant, total protein, monocytes, glucose.*

Синовиальная жидкость (СЖ) весьма часто возникает при ревматоидном артрите (РА), однако до настоящего времени многие вопросы изучения состава СЖ остаются полностью нерешенными по целому ряду причин. Во-первых, СЖ не столь часто развивается во всех случаях РА, во-вторых, этот выпот может очень быстро исчезать в результате проводимого лечения, в-третьих, во многих случаях получение СЖ представляется весьма сложным и требует определенной квалификации врача (исследователя), в-четвертых, необходимо наличие оснащенной должным образом лаборатории, и, в-пятых, требуется согласие пациента на проведение данной процедуры, т.к. пациенты с одной стороны испытывают страх перед процедурой, особенно её предполагаемой болезненностью, с другой - перед повторным накоплением жидкости[1,2,3,6].

В настоящее время имеется достаточно большое число работ, посвященных изучению СЖ при РА, однако, практически все авторы приводят небольшое число наблюдений, что в определенной мере затрудняет проведение статистической обработки получаемого материала с одной стороны, а с другой - интерпретации полученных данных. Положение осложняется еще и тем, что, в отличии от крови или спинномозговой жидкости, получить СЖ у здорового человека крайне затруднительно, и авторы вынужденно используют для сравнения трупный материал при отсутствии выявленной при жиз ни суставной патологии [4,6,7].

Общеизвестно разделение РА на серопозитивный и серонегативный варианты, при которых отмечают-

ся различные иммунологические изменения. Но до настоящего времени нет данных о характере СЖ в зависимости от серологического варианта заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение различий состава СЖ больных РА в зависимости от серологического варианта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное исследование СЖ у 42 больных с РА. Диагноз РА устанавливали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г и рабочей классификации, предложенной ассоциацией ревматологов России (2003). Средний возраст больных РА составил 53,4±2,25 года, средняя продолжительность заболевания – 7,53±1,1 года. Среди больных РА было 6 мужчин. Из 42 больных РА 6 было серонегативными, а остальные серопозитивными. Все больные имели II-III степень активности заболевания. У пациентов исследовалась СЖ, полученная в асептических условиях путем аспирации коленного сустава в количестве от 2 до 115 мл. В СЖ исследовался клеточный состав, проводилось определение С-реактивного белка (СРБ), уровня фибриногена, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты, кальция, холестерина, ревматоидного фактора, определялась проба ривальты. Исследование клеточного состава осуществлюсь общепринятыми методами с окраской по Романовскому- Гимзе на гематологическом анализаторе-автомате Mindray BS-5000 (КНР). определение общего белка- биуретовым методом, определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, глюкозы, мочевой кислоты, кальция, холестерина и фибриногена стандартными наборами реагентов на биохимическом анализаторе Dirui GS-T240 (КНР), согласно инструкции фирмы-производителя.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Академии Наук. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Все манипуляции, связанные со сбором, транспортировкой и исследованием биоматериала, осуществляли с учетом соответствующих рекомендаций

Учитывая отсутствие должных референтных нормативных величин СЖ у здорового человека, авторы лишь сравнивают значения СЖ между собой.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные приведены в таблице

Таблица

Различия состава СЖ больных РА в зависимости от серологических вариантов

№	показатель	показатели СЖ серопозитивного РА (n=36)	показатели СЖ сероне гативного РА (n=6)
1	общ.белок, г/л	17,92±2,0*	27,77±5,11*
2	глюкоза, ммоль/л	3,72±0,37	4,39±1,02
3	фибриноген, г/л	3,91±0,11	4,01±0,1
4	СРБ, мг/л	20,57±1,9	24,57±2,21
5	мочевая к-та, мкмоль/л	282,78±32,49	295,3±12,37
6	лейкоциты,103/л	14,4±1,66	16,64±2,91
7	эритроциты, 1012/л	2,87±0,29	3,98±0,95
8	сегментоядерные,%	58,44±2,02	58,22±3,22
9	сегментоядерные, абс	8042,10±896,48	8880,62±1595,93
10	палочкоядерные,%	3,77±0,22	4,31±0,68
11	палочкоядерные, абс	531,17±85,09	577,75±160,39
12	эозинофилы,%	3,0±0,42	2,66±0,64
13	эозинофилы, абс	467,69±94,58	391±103,01
14	моноциты,%	4,77±0,99	3,74±0,35
15	моноциты, абс	760,42±307,77	439,69±66,59
16	лимфоциты,%	30,69±2,19	33,88±3,28
17	лимфоциты, абс	4858,93±747,06	5970,12±1858,93
18	холестерин, ммоль/л	4,43±0,38	4,7±0,49
19	кальций, ммоль/л	1,83±0,04	1,97±0,49

Примечание: *-достоверность показателей между собой.

Из данных таблицы видно достоверное различие содержание общего белка СЖ: выявляется достоверное повышение при серонегативном варианте в отличие от серопозитивного. Механизмы этого явления пока не совсем ясны, и вероятно, связаны с тем, что принято разделять серопозитивный и серонегативный варианты на отдельные самостоятельные заболевания, что и проявляется МКБ 10.

Несмотря на то, что достоверных различий уровня глюкозы не обнаруживается, вероятно с относи-

тельно небольшим числом наблюдений, тем не менее при серонегативном варианте заболевания он выше в 1,18 раза. Аналогичная ситуация выявляется и с уровнем С-реактивного белка, который, несмотря на отсутствие достоверных различий, повышен при серонегативном варианте в 1,19 раза. Близкая ситуация наблюдается с относительным и абсолютным показателем моноцитов: так при серопозитивном варианте уровень выше в 1,27 раза, а абсолютный показатель в 1,73 раза по сравнению с серонегативным вариантом. Сопоставимыми результатами исследования СЖ при РА (ревматоидный гонит) свидетельствуют результаты Лукашенко Л.В. [4], однако в нашем исследовании отмечается более значительное повышение С-реактивного белка. Однако автор не изучал зависимости клинико-биохимических показателей в зависимости от серологического варианта заболевания при ревматоидном гоните.

На протяжении длительного времени изучаются различия при серологических вариантах РА [8], но эти изменения характерны для периферической крови, и работ, посвященных различиям в СЖ в доступной литературе не найдено.

Вполне понятно, что если при серологических вариантах выявляются различные иммунологические различия в периферической крови, то вполне ожидаемо возможно обнаружение таких различий и в СЖ,

Таким образом, у больных РА выявляются различия состава некоторых показателей СЖ в зависимости от серологического варианта.

ВЫВОД

При серонегативном варианте РА выявляется достоверное повышении общего белка с СЖ при серонегативном варианте в сравнении серопозитивным, и наоборот, повышение моноцитов при серопозитивном варианте заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко Т.Г., Шлыкова Г.И., Теплякова О.В. Исследование синовиальной жидкости - клиническая значимость полученных результатов. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(8): 478-484. DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-8-478-484
2. Коваленко В.Н., Гавриш А.С., Гавриленко Т.И., Киндзерская О.Л., Якушко Л.В. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита //Український ревматологічний журнал.- Киев.- 2007.- № 1 (27).- С.47-54.
3. Котёлкина А.А., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., и др. Характеристика синовиальной жидкости в норме и при некоторых патологических процессах //Acta medica Eurasica. 2017. № 4. С.24-30.
4. Лукашенко Л.В. Сурфактантное состояние синовиальной жидкости у больных ревматоидным гонитом //Практична медицина № 1(9), 2013. С.67-70
5. Матвеева Е. Л., Талашова И. А., Спиркина Е. С. Изменение спектра глобулинов синовиальной жидкости при остеоартрозе коленного сустава // Медицинский Вестник Северного Кавказа 2017. Т. 12. № 1 С.11-13
6. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости //Український ревматологічний журнал. -Киев, -2008. - №2(32).- С.30-39.
7. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости// Медицинские новости 2012.- №4.- С.24-28
8. Helen L. Wright, Max Lyon, Elinor A. Chapman, Robert J. Moots, Steven W. Edwards Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid Neutrophils Drive Inflammation Through Production of Chemokines, Reactive Oxygen Species, and Neutrophil Extracellular Traps// Front Immunol. 2020; 11: 584116. Published online 2021 Jan 5. doi: 10.3389/fimmu.2020.584116

УДК: 616.72-002.772:616-092

СОВРЕМЕННЫЕ ОСНОВЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Пардаев Б.Б., Зиядуллаев Ш.Х., Рузыбакиева М.Р., Худойбердиев Ш.Ш., Ибрагимов.Х.И.
Самаркандский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Ишнинг мақсади. *Ревматоид артритнинг иммунопатогенези бўйича замонавий маълумотларнинг адабиётлар шарҳи.*

Материал ва усуллар. *PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct маълумотлар базаларида тизимли қидирув ўтказиш орқали нашр этилган ишлар тўплами ушбу шарҳга киритиш учун тизимли равишда таҳлил қилинди.*

Натижалар. *Рада кузатилган иммунологик ўзгаришлар касалликнинг ривожланиши ва ривожланишининг асосий механизмлари ҳақида муҳим тушунча беради. Ревматоид омилга (РО) қарши антитаналар ва циклик цитрулинланган пептидга (анти-ССП) қарши антитаналар РА патогенезида асосий рол ўйнайди ҳамда бу яллигланиш ва бўгимларнинг шикастланишига олиб келади. Бунда Т-хужайраларининг, айниқса унинг яллигланишга қарши субпопуляцияларининг дисрегуляцияси, РАда кўзатиладиган аномал иммун реакциясига туртки беради.*

Хулоса. *РАда кузатилган иммунологик ўзгаришлар диагностика, даволаш ва прогноз учун муҳим аҳамиятга эга.*

Калит сўзлар: *ревматоид артрит, аутоантитана, патогенез, цитокин.*

SUMMARY

Objective. *To carry out a literature review of the latest data on immunopathogenesis of rheumatoid arthritis.*

Materials and methods. *By systematic search on PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct databases collection of published papers systematically analysed for inclusion in this review.*

Results. *The immunological changes observed in RA provide crucial insights into the underlying mechanisms of disease development and progression. Autoantibodies, such as antibodies to rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), play a key role in the pathogenesis of RA, contributing to inflammation and joint damage. Dysregulation of T cells, especially pro-inflammatory subpopulations, further contributes to the abnormal immune response seen in RA.*

Conclusion. *Immunological changes observed in RA have important implications for prevention, early diagnosis, treatment and prognosis of the disease.*

Keywords: *Rheumatoid arthritis, autoantibodies, pathogenesis, cytokines.*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким воспалением суставов, приводящее к прогрессирующему поражению суставов, функциональным нарушениям и системным проявлениям. Глобальная эпидемиология РА, согласно данным «Глобального бремени болезней», сообщила об исследовании, в котором США имеет самую высокую стандартизированную по возрасту распространенность РА (0,38%, ДИ95 = 0,36–0,40), за которой следует Западная Европа (0,35%, ДИ95 = 0,31). -0,38) [8]. Таким образом, РА по-прежнему вызывает огромный интерес в науках о здоровье человека, поскольку его влияние на социальную жизнь может быть особенно тревожным [11]. Понимание иммунологических изменений при РА значительно развилось, проливая свет на сложное взаимодействие иммунных клеток и медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе заболевания. Иммунная дисрегуляция играет ключевую роль в инициировании и сохранении РА, поэтому крайне важно определить иммунологические изменения, лежащие в основе этого изнурительного состояния. При РА иммунная система ошибочно воздействует на собственные ткани, особенно на синовиальную оболочку, выстилающую суставы. Этот аутоиммунный ответ запускает каскад событий, в которых участвуют как врожденные, так и адаптивные иммунные клетки, что в конечном итоге приводит к разрушению суставов [9]. Идентификация и характеристика различных аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированному белку (АСРА), произвели революцию в диагностике и прогнозе РА. Эти аутоантитела не только служат ценными биомаркерами, но и активно способствуют прогрессированию заболевания за счет их участия в образовании иммунных комплексов и инфильтрации синовиальных тканей. Кроме того, нарушение регуляции Т-клеток стало решающим аспектом патогенеза РА. Хроническое воспаление, наблюдаемое при РА, является результатом дисбаланса подмножеств CD4+ Т-хелперов (Th), таких как клетки Th1, Th2 и Th17, а также плохой регуляторной активности Т-клеток (Treg) [14]. Нарушение регуляции активации Т-клеток и выработки цитокинов еще больше

закрепляет аутоиммунный ответ, что приводит к синовиальной гиперплазии и разрушению суставов. В этой научной работе будут изучены и исследованы иммунологические изменения при патогенезе РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор базы данных и стратегия поиска: В данном исследовании использовалась комплексная и систематическая стратегия поиска соответствующих опубликованных работ для включения в обзор. Для обеспечения строгости и надежности процесса сбора данных мы проводили поиск по нескольким известным научным базам данных, включая PubMed, EBSCO, Web of Science и Science Direct. Выбор этих баз данных обусловлен широким охватом рецензируемой научной литературы по различным дисциплинам, что позволило получить полную и репрезентативную выборку соответствующих научных статей.

Критерии включения и исключения: Для обеспечения научной строгости данного обзора априори были установлены четкие критерии включения и исключения. Статьи рассматривались для включения в обзор, если они отвечали следующим критериям:

Тип публикации: Учитывались только рецензируемые первичные научные статьи, систематические обзоры и мета-анализы.

Язык: Учитывались статьи, опубликованные на английском языке, так как исследовательская группа владеет этим языком.

Дата публикации: Учитывались публикации до даты закрытия данного обзора, [18.06.2023].

Доступность: Приоритет отдавался полнотекстовым статьям с открытым или институциональным доступом. В случае ограниченного доступа предпринимались усилия по получению полного текста через межбиблиотечный абонемент или прямой контакт с авторами.

Процесс скрининга и отбора: Процесс отбора состоял из двух этапов: отбора названий/рефератов и полнотекстовой оценки. При отборе по заголовкам/рефератам два исследователя независимо друг от друга оценивали найденные статьи на соответствие критериям включения. Статьи, отвечающие критериям включения или требующие дополнительной оценки, переходили на этап полнотекстовой оценки. Разногласия между исследователями разрешались путем обсуждения и достижения консенсуса.

Синтез и анализ данных: Собранные данные были обобщены и проанализированы с использованием соответствующих статистических и качественных методов, определяемых характером включенных исследований. Это позволило провести всестороннюю оценку результатов исследования и критический синтез имеющихся доказательств.

Придерживаясь этой строгой и систематической методологии, мы стремились обеспечить прозрачность, надежность и научную обоснованность процесса обзора, что в конечном итоге способствовало глубокому анализу научной литературы по исследуемой теме.

Патогенез ревматоидного артрита

Хотя точная этиология ревматоидного артрита (РА) неизвестна, считается, что ряд генетических, экологических и иммунологических переменных играют роль в его возникновении. Учитывая, что определенные аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), особенно те, которые имеют общий эпитоп HLA-DRB1, прочно связаны с повышенным риском развития РА, генетическая предрасположенность играет ключевую роль [29]. Факторы окружающей среды, такие как курение и некоторые инфекции, также связаны с возникновением РА у людей с определенной генетической предрасположенностью [12].

Хроническое воспаление синовиальной оболочки, выстилающей суставы, приводящее к синовиту и дегенерации суставов, является отличительным признаком РА. Инфильтрация иммунных клеток, таких как лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, определяет синовиальное воспаление [28]. Эти иммунные клетки вызывают выработку провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-), которые продлевают воспаление и разрушают суставы. Синовиальная гиперплазия и расширение обусловлены продолжающимся воспалением при РА, что приводит к развитию паннуса. Паннус поражает суставной хрящ и разрушает подлежащую кость, необратимо разрушая сустав и нарушая его функцию [31]. Цикл воспаления и повреждения тканей при РА усугубляется разрушением компонентов суставов, включая хрящи и кости, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов. При РА, аутоиммунном заболевании, части синовиальной оболочки ошибочно воспринимаются иммунной системой как чужеродные. Ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированному белку являются двумя примерами аутоантител, которые играют важную роль в этиологии заболеваний. Когда эти антитела объединяются для создания иммунных комплексов, активируются воспалительная реакция и каскады комплемента. На развитие заболевания влияют взаимодействия между иммунными клетками, включая Т-клетки, В-клетки и врожденные иммунные клетки. Провоспалительная среда создается, когда нарушение регуляции субпопуляции Т-клеток приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [30, 31]. Чтобы контролировать иммунные реакции и остановить или обратить вспять воспаление и дегенерацию суставов при РА, важно понимать эти взаимодействия.

Роль аутоантител при ревматоидном артрите

Ревматоидный фактор (РФ), аутоантитело, обнаруженное при ревматоидном артрите (РА), был предметом многочисленных исследований. РФ представляет собой антитело иммуноглобулина М (IgM) или, реже, иммуноглобулина G (IgG), направленное против Fc-части IgG [10]. Хотя это не является призна-

ком конкретного заболевания, РФ используется для диагностики РА. Более высокая тяжесть заболевания и повреждение суставов связаны с высоким уровнем РФ. Еще одним типичным аутоантителом при РА являются антитела к цитруллинированному белку (АСРА). Для идентификации РФ используются серологические процедуры, такие как ИФА или анализы латекс-агглютинации. В разных популяциях частота RF-положительных результатов варьируется, причем более высокие показатели наблюдаются у людей с более тяжелыми симптомами заболевания. Наличие аутоантител к РФ и АСРА не только полезно при диагностике РА, но также имеет важное клиническое значение для прогноза и прогрессирования заболевания. РФ выявляется примерно у 70-80% больных РА, хотя его можно обнаружить и при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях [8,12]. АСРА, с другой стороны, высокоспецифичен для РА и может быть обнаружен примерно у 60-70% пациентов, что делает его надежным маркером для диагностики заболевания [17]. Присутствие этих аутоантител, особенно при обнаружении на ранней стадии заболевания, может помочь отличить РА от других форм артрита. Более того, их уровни коррелируют с активностью заболевания и могут помочь предсказать прогрессирование заболевания, повреждение суставов и вероятность достижения ответа на лечение [14,20]. Патогенетическая роль аутоантител при РА многогранна. Во-первых, аутоантитела RF и АСРА могут образовывать иммунные комплексы, когда они связываются со своими мишенями, такими как IgG или цитруллинированные белки. Эти иммунные комплексы могут активировать каскады комплемента и вызывать воспалительные реакции, способствуя синовиальному воспалению и повреждению суставов [4]. Кроме того, аутоантитела могут активно участвовать в усилении воспаления в синовиальной оболочке. Антитела АСРА, например, были обнаружены в синовиальной ткани пациентов с РА и могут напрямую связываться с цитруллинированными белками, способствуя выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов в сотрудничестве с иммунными клетками синовиальной оболочки [26]. Также аутоантитела могут способствовать привлечению и активации иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, в синовиальной ткани. Эти иммунные клетки при взаимодействии с иммунными комплексами или цитруллинированными белками выделяют дополнительные провоспалительные цитокины и ферменты, которые закрепляют синовиальное воспаление и разрушение суставов [3]. Суммируя эти данные можно прийти к выводу что аутоантитела, особенно RF и АСРА, играют значительную роль в патогенезе РА. Они не только помогают в диагностике РА, но также имеют важное клиническое значение для прогноза и прогрессирования заболевания. Эти аутоантитела способствуют синовиальному воспалению посредством образования иммунных комплексов, активации каскадов комплемента и запуска провоспалительных реакций в синовиальной оболочке. Понимание роли аутоантител при РА дает представление о потенциальных терапевтических мишенях, которые могут модулировать их эффекты и останавливать прогрессирование заболевания.

Нарушение регуляции Т-клеток при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется аномалиями субпопуляций Т-клеток, приводящими к нарушению регуляции иммунных ответов. CD4+ Т-хелперные (Th) клетки, разновидность Т-клеток, играют решающую роль в организации иммунных ответов и участвуют в патогенезе РА [37]. При РА наблюдается дисбаланс субпопуляций Th-клеток, особенно увеличение количества клеток Th17 и снижение количества Tregs [16]. Клетки Th17 обладают провоспалительным действием и производят цитокины, такие как интерлейкин-17 (IL-17), которые способствуют синовиальному воспалению и повреждению суставов при РА. С другой стороны, Treг обладают противовоспалительными свойствами и помогают поддерживать иммунную толерантность, подавляя чрезмерные иммунные реакции. Снижение количества и/или функции Treg при РА может привести к недостаточному подавлению аутореактивных иммунных клеток, способствуя сохранению аутоиммунного ответа и прогрессированию заболевания. Также Т-клетки проникают в синовиальную оболочку при РА, активируя макрофаги и синовиальные фибробласты, превращая их в разрушающие ткани эффекторные клетки [19]. Провоспалительная субпопуляция клеток Th-17, определяемая продукцией ими IL-17, может быть ответственна за потерю иммунной толерантности к цитруллинированным собственным белкам [13,15]. Взаимостимуляция между дендритными клетками, Т-клетками и В-клетками может вызывать аутоиммунный ответ. Воспалительное событие в первую очередь затрагивает лимфатические узлы и суставы. Сложный механизм рекрутирует гуморальные факторы и клетки в синовиальной жидкости, что приводит к созданию патологической среды, характеризующей патогенез РА [15]. Дисбаланс между клетками Th17 и Treg еще больше усугубляет эту иммунную дисрегуляцию, поскольку уменьшенная популяция Treg не может адекватно подавить воспалительную реакцию. Это приводит к самовоспроизводящемуся циклу воспаления, ведущему к продолжающемуся повреждению суставов и прогрессированию заболевания [19]. Кроме того, аномальная активация и функция Т-клеток при РА приводят к нарушению аутотолерантности. Аутоантигенспецифические Т-клетки распознают цитруллинированные пептиды, представленные антигенпрезентирующими клетками, поддерживая аутоиммунный ответ против суставной ткани. Эта устойчивая активация аутореактивных Т-клеток приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлече-

нию иммунных клеток и сохранению синовиального воспаления [30]. Помимо показателя активности РА, количество клеток Th17 тесно коррелирует с другими патологическими биомаркерами, такими как С-реактивный белок и антитела против цитруллинированных белков [36]. Повышение уровня клеток Th17 связано с увеличением в плазме IL-21 и IL-23, поскольку широко известно, что клетки Th17 участвуют в экспрессии различных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL. -22 [13,15]. Эти цитокины заставляют фибробласты в синовиальной оболочке и макрофагах вырабатывать провоспалительные цитокины, то есть IL-1, IL-6 и TNF-α, помимо PGE2, усугубляя воспалительный ландшафт сустава [38]. Исследования выявили несколько факторов, способствующих аномальной активации и функции Т-клеток при ревматоидном артрите (РА). К ним относятся генетическая предрасположенность, триггеры окружающей среды, дисфункция антигенпрезентирующих клеток и изменения сигнальных путей. Аллели HLA-DRB1 являются сильнейшими генетическими факторами риска развития РА, играя решающую роль в презентации антигена, приводя к активации аутореактивных Т-клеток [34]. Факторы окружающей среды, такие как микробные инфекции, могут запускать и закреплять нарушение регуляции Т-клеток при РА, что приводит к активации аутореактивных Т-клеток и инициации аутоиммунного ответа. Дисфункция антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, макрофаги и В-клетки, также может способствовать аберрантной активации Т-клеток. Кроме того, изменения в сигнальных путях, таких как янус-киназа/передатчик сигналов и активатор транскрипции (JAK/STAT) и пути NF-κB, вовлечены в дисрегуляцию Т-клеток и сохранение аутоиммунного ответа при РА [18]. В заключении можно отметь что нарушение регуляции Т-клеток играет решающую роль в патогенезе РА. Дисбаланс субпопуляций Th-клеток, аномалии количества и функции Treg, а также нефункциональная активация Т-клеток способствуют устойчивому синовиальному воспалению и разрушению суставов. Понимание механизмов, лежащих в основе нарушения регуляции Т-клеток при РА, открывает возможности для таргетной терапии, направленной на восстановление иммунного баланса и остановку прогрессирования заболевания.

Нарушение регуляции В-клеток при ревматоидном артрите

Хорошо известно, что В-клетки являются важным компонентом адаптивного иммунитета человека, но в случае РА они также служат одной из основных причин заболевания. Некоторые авторы полагают что В-клетки могут распознать антигены хозяина и тем самым способствовать уничтожению клеток [7, 13, 25]. Две контрольные точки (сигнал рецептора мембраны В-клеток (BCR и костимулирующий сигнал) аутореактивных В-клеток обычно устраняются. Обе контрольные точки при РА обычно дефектны, что приводит к образованию большого количества аутореактивных зрелых наивных В-клеток [13,15]. Комбинация антигена и BCR обеспечивает первый сигнал для активации В-клеток, а костимулирующий сигнал необходим В-клеткам для преодоления тормозных контрольных точек. TLR и CD40 на В-клетках несут основную ответственность за доставку костимулирующих сигналов [33]. Передача сигналов BCR участвует в развитии аутореактивных В-клеток при РА. Это можно объяснить мутацией PTPN22 (нерецепторная протеинтирозинфосфатаза типа 22) в передаче сигналов BCR. Эта дисфункция сигнального пути периферических контрольных точек приводит к дефектам устойчивости Т-клеток и В-клеток к супрессии и апоптозу [5, 35] Имеются доказательства того, что ингибирование рецепторов BAFF и APRIL снижает уровни антиколлагеновых IgG у мышей с коллаген-индуцированным артритом (CIA), что в конечном итоге уменьшает воспаление суставов [32]. Более того, локальный синтез цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-12 и IL-21, также влияет на воспаление и повреждение костного хряща. IL-6 продуцируется В-клетками и макрофагами синовиальной жидкости больных РА [1]. Поскольку IL-6 стимулирует образование остеокластов, это будет связано с повреждением суставов у пациентов с РА. Таким образом, повышенная концентрация IL-6 в сыворотке связана с РА [32]. Блокирование цитокина IL-6 тоцилизумабом значительно улучшало клинические симптомы у пациентов с РА за счет ингибирования В-клеток памяти (CD19+CD27+) [25]. Цитокин IL-21 обеспечивает провоспалительную реакцию, способствуя активации и размножению В-клеток. Следовательно, блокирование IL-21 уменьшит индуцированную Т-клетками пролиферацию и дифференцировку В-клеток, поэтому можно наблюдать уменьшение воспаления. Здесь учитывается, что В-клетки играют важную роль в развитии и прогрессировании ревматоидного артрита, продуцируя аутоантитела и провоспалительные цитокины и представляя антигены Т-клеткам. При РА TNF-α, IL-1 и RANKL способствуют активации остеокластов и остеолизу [23]. Более того, TNF-α стимулирует высвобождение IL-1 синовиальными фибробластами и макрофагами. Нацеливание на В-клетки — эффективный подход к лечению, позволяющий уменьшить воспаление, боль и повреждение суставов у людей с РА. Продолжающиеся исследования биологии В-клеток и роли аутоантител при РА могут привести к разработке более эффективных и целенаправленных методов лечения этого разрушительного заболевания.

Врожденные иммунные реакции при ревматоидном артрите

Клетки врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки, играют решающую роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА). Эти клетки служат ключевыми организаторами врожденного иммунного ответа и вносят значитель-

ный вклад в сохранение синовиального воспаления и повреждения суставов при РА. Макрофаги присутствуют в большом количестве в синовиальной оболочке, особенно в воспаленном суставе при РА. Активированные макрофаги вызывают воспаление, высвобождая провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6). Эти цитокины усиливают синовиальное воспаление, рекрутируют и активируют другие иммунные клетки, способствуют ангиогенезу и способствуют разрушению суставов [13]. Дендритные клетки (ДК) представляют собой мощные антигенпрезентирующие клетки, стратегически расположенные в синовиальной оболочке. Они захватывают и представляют аутоантигены Т-клеткам, что приводит к активации аутореактивных Т-клеток и сохранению аутоиммунного ответа. ДК также производят провоспалительные цитокины, еще больше усугубляя воспалительную среду в синовиальной оболочке [24]. Клетки врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки, производят ряд воспалительных цитокинов и хемокинов, которые вызывают синовиальное воспаление и способствуют повреждению суставов при РА. К ним относятся TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 и различные хемокины. TNF-α является одним из ключевых медиаторов воспаления при РА. Его продукция клетками врожденного иммунитета способствует рекрутированию лейкоцитов, способствует выработке других провоспалительных цитокинов и активирует фибробластоподобные синовиоциты, что приводит к разрушению суставов [7]. IL-1 и IL-6 также являются провоспалительными цитокинами, продуцируемыми клетками врожденного иммунитета. IL-1 индуцирует синовиальное воспаление, способствует ангиогенезу и стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММП), которые способствуют разрушению суставов. IL-6 способствует активации В-клеток, дифференцировке Т-клеток и выработке реагентов острой фазы, вызывая воспалительную реакцию при РА [14]. IL-12 и IL-23, оба продуцируемые клетками врожденного иммунитета, играют решающую роль в активации и дифференцировке Т-клеток. Эти цитокины способствуют развитию и поддержанию клеточных ответов Th1 и Th17, которые способствуют синовиальному воспалению и повреждению суставов при РА [27]. Различные хемокины, такие как CCL2, CCL3, CCL5 и CXCL8, также продуцируются клетками врожденного иммунитета при РА. Эти хемокины привлекают и привлекают иммунные клетки к месту воспаления, поддерживая воспалительную реакцию и синовиальное воспаление [6]. Воспалительный ревматоидный артрит (РА) в первую очередь вызывается врожденными иммунными клетками, что приводит к разработке терапевтических вмешательств. Терапия против TNF-α, такая как адалимумаб и этанерцепт, продемонстрировала значительную эффективность при лечении РА, нейтрализуя провоспалительные эффекты TNF-α и ослабляя синовиальное воспаление и повреждение суставов. Лекарства, которые ингибируют передачу сигналов IL-1 или IL-6, также показали клинические преимущества при РА. Нацеливание на провоспалительные цитокины, такие как IL-12/IL-23, также изучается в качестве терапевтической стратегии. Терапевтические антитела также использовались для воздействия на специфические маркеры клеточной поверхности на клетках врожденного иммунитета, такие как CD80/86 на дендритных клетках, для ингибирования активации Т-клеток и уменьшения синовиального воспаления [2]. Таким образом, клетки врожденного иммунитета играют ключевую роль в патогенезе РА посредством продукции воспалительных цитокинов, хемокинов и их взаимодействия с другими иммунными клетками. Нацеливание на эти клетки и их сигнальные пути стало успешным терапевтическим подходом в лечении РА, предоставляя возможности для ослабления синовиального воспаления и остановки повреждения суставов.

ВЫВОДЫ

В заключение отметим, что ревматоидный артрит (РА) — сложное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением и разрушением суставов. Иммунологические изменения, наблюдаемые при РА, дают решающее понимание основных механизмов развития и прогрессирования заболевания. Аутоантитела, такие как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП), играют ключевую роль в патогенезе РА, способствуя воспалению и повреждению суставов. Нарушение регуляции Т-клеток, особенно провоспалительных субпопуляций, дополнительно способствует аномальному иммунному ответу, наблюдаемому при РА. Цитокины и хемокины, такие как TNF-α, IL-1 и IL-6, играют центральную роль в синовиальном воспалении и разрушении суставов. Иммунологические изменения, наблюдаемые при РА, имеют важное значение для диагностики, лечения и прогноза. Аутоантитела служат ценными диагностическими маркерами, помогающими отличить РА от других форм артрита. Они также предоставляют прогностическую информацию, коррелирующую с тяжестью заболевания и предсказывающую вероятность достижения ответа на лечение. Нацеливание биологических агентов на конкретные цитокины, участвующие в патогенезе РА, такие как TNF-α и IL-6, произвело революцию в стратегиях лечения и улучшило клинические результаты. Понимание взаимодействия между иммунными клетками в синовиальной оболочке, такими как макрофаги, дендритные клетки и фибробластоподобные синовиоциты, может привести к разработке таргетной терапии, направленной на прерывание цикла воспаления и повреждения суставов. Терапия, модулирующая дисрегулируемый иммунный ответ, такая как метотрексат и другие противоревматические препараты, модифицирующие заболевание

(БМАРП), показала себя многообещающе в борьбе с активностью заболевания. Продолжающиеся исследования иммунологических изменений при РА обещают дальнейшее улучшение лечения и прогноза пациентов. Идентификация специфических аутоантител, нарушение регуляции субпопуляций Т-клеток и нефункциональных цитокиновых сетей представляют собой потенциальные цели для терапевтических вмешательств. Кроме того, лучшее понимание этих иммунологических изменений может способствовать разработке персонализированных стратегий лечения, учитывающих индивидуальные иммунные профили. Таким образом, иммунологические изменения при ревматоидном артрите играют центральную роль в понимании и лечении этого сложного заболевания. Продолжение исследований в этой области жизненно важно для разработки эффективных методов диагностики, таргетной терапии и улучшения результатов лечения пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arkatkar T, Du SW, Jacobs HM, Dam EM, Hou B, Buckner JH, et al. B cell–derived IL-6 initiates spontaneous germinal center formation during systemic autoimmunity. Journal of Experimental Medicine. 2017 Nov 6;214(11):3207–17.
2. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. Med Princ Pract. 2018;27(6):501–7.
3. Chang MH, Nigrovic PA. Antibody-dependent and-independent mechanisms of inflammatory arthritis. JCI insight. 2019;4(5).
4. Derksen V, Huizinga TWJ, Van Der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. In: Seminars in immunopathology. Springer; 2017. p. 437–46.
5. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNFα Therapy. The Journal of Experimental Medicine. 2004 Aug 2;200(3):277–85.
6. Elemam NM, Hannawi S, Maghazachi AA. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Rheumatoid Arthritis. ITT. 2020 Mar;Volume 9:43–56.
7. Farrugia M, Baron B. The role of TNF-α in rheumatoid arthritis: a focus on regulatory T cells. J Clin Transl Res. 2016 Nov 10;2(3):84–90.
8. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2022;18(10):591–602.
9. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone research. 2018;6(1):15.
10. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. Disease markers. 2013;35:727–34.
11. Klak A, Raciborski F, Samel-Kowalik P. Social implications of rheumatic diseases. Reumatologia/ Rheumatology. 2016;54(2):73–8.
12. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012;38(2):405–26.
13. Kinne RW, Bräuer R, Stuhlmüller B, Palombo-Kinne E, Burmester GR. [No title found]. Arthritis Res. 2000;2(3):189.
14. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. IJMS. 2021 Oct 10;22(20):10922.
15. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Kobashigawa T, Yamanaka H. Ratio of circulating IFNγ+"Th17 cells" in memory Th cells is inversely correlated with the titer of anti-CCP antibodies in early-onset rheumatoid arthritis patients based on flow cytometry methods of the human immunology project. BioMed Research International. 2016;2016.
16. Lee GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity. International journal of molecular sciences. 2018;19(3):730.
17. Liang Z, Wang N, Shang L, Wang Y, Feng M, Liu G, et al. Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3. Frontiers in Immunology. 2022;13:939265.
18. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2018;10(5–6):117–27.
19. Mellado M, Martinez-Munoz L, Cascio G, Lucas P, Pablos JL, Rodríguez-Frade JM. T cell migration in rheumatoid arthritis. Frontiers in immunology. 2015;6:384.
20. Moura RA, Cascaõ R, Perpetuo I, Canhao H, Vieira-Sousa E, Mourao AF, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. Rheumatology. 2011 Feb 1;50(2):278–82.
21. Rapetti L, Chavele KM, Evans CM, Ehrenstein MR. B cell resistance to Fas-mediated apoptosis contributes to their ineffective control by regulatory T cells in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015 Jan;74(1):294–302.
22. Rasmussen TK, Andersen T, Hvid M, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, et al. Increased interleukin 21 (IL-21) and IL-23 are associated with increased disease activity and with radiographic status in patients with early rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2010;37(10):2014–20.
23. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFκB ligand and tumor necrosis factor-α in bone destruction in rheumatoid arthritis. Bone. 2002 Feb;30(2):340–6.

24. Santiago-Schwarz F, Anand P, Liu S, Carsons SE. Dendritic Cells (DCs) in Rheumatoid Arthritis (RA): Progenitor Cells and Soluble Factors Contained in RA Synovial Fluid Yield a Subset of Myeloid DCs That Preferentially Activate Th1 Inflammatory-Type Responses. The Journal of Immunology. 2001 Aug 1;167(3):1758–68.
25. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. 2017 Nov;77(17):1865–79.
26. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2022;1–14.
27. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. Immunology. 2012 Feb;135(2):112–24.
28. Tran CN, Lundy SK, Fox DA. Synovial biology and T cells in rheumatoid arthritis. Pathophysiology. 2005;12(3):183–9.
29. Van Drongelen V, Holoshitz J. Human leukocyte antigen–disease associations in rheumatoid arthritis. Rheumatic Disease Clinics. 2017;43(3):363–76.
30. Wehr P, Purvis H, Law SC, Thomas R. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis. Clinical & Experimental Immunology. 2019;196(1):12–27.
31. Wei ST, Sun YH, Zong SH, Xiang YB. Serum levels of IL-6 and TNF-α may correlate with activity and severity of rheumatoid arthritis. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2015;21:4030.
32. Wu H, Su S, Wu Y, Wu Y, Zhang Z, Chen Q. Nanoparticle-facilitated delivery of BAFF-R siRNA for B cell intervention and rheumatoid arthritis therapy. International Immunopharmacology. 2020 Nov;88:106933.
33. Wu Q, Zhou X, Huang D, Ji Y, Kang F. IL-6 Enhances Osteocyte-Mediated Osteoclastogenesis by Promoting JAK2 and RANKL Activity In Vitro. Cell Physiol Biochem. 2017;41(4):1360–9.
34. Wysocki T, Olesińska M, Paradowska-Gorycka A. Current understanding of an emerging role of HLA-DRB1 gene in rheumatoid arthritis–from research to clinical practice. Cells. 2020;9(5):1127.
35. Zhang L ling, Xiao H, Zhang F, Wu Y jing, Shu J ling, Li Y, et al. BAFF, involved in B cell activation through the NF-κB pathway, is related to disease activity and bone destruction in rheumatoid arthritis. Acta Pharmacol Sin. 2021 Oct;42(10):1665–75.
36. Zhong W, Zhao L, Liu T, Jiang Z. IL-22-producing CD4+ T cells in the treatment response of rheumatoid arthritis to combination therapy with methotrexate and leflunomide. Scientific reports. 2017;7(1):41143.
37. Zhu X, Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. International journal of molecular sciences. 2020;21(21):8011.
38. Zizzo G, De Santis M, Bosello SL, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, et al. Synovial fluid-derived T helper 17 cells correlate with inflammatory activity in arthritis, irrespectively of diagnosis. Clinical Immunology. 2011;138(1):107–16.
39. Y. Kondo, M. Yokosawa, S. Kaneko, K. Furuyama, S. Segawa, H.Tsuboi, I. Matsumoto, T. Sumida Transcriptional Regulation of CD4+ T Cell Differentiation in Experimentally Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis. Arthritis & rheumatology. 2018;70(5):653–61.

UDC 616.248-233.002-07

CLINICAL-INSTRUMENTAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF THE CROSSING OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Raufov A.A., Fayzullaeva N.Ya., Kayumov A.A.
Institute of Immunology and Human Genomics

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi *bronxial astma va surunkali obstruktiv o'pka kasalligi kesishmasi bilan og'rigan bemorlarda klinik va immune holatining xususiyatlarini o'rganish edi.*

Tadqiqot materiallari va uslublari: *2020-2021 yillar davomida 159 nafar bemor tibbiy ko'rikdan o'tkazildi. Ular 3 guruhga bo'lingan: birinchi guruhga 62 nafar BA bilan kasallangan bemor, ikkinchi guruhga 67 nafar O'SOK va uchinchi guruhga BAO'K bilan kasallangan 30 bemor kiritilgan. Sitokinlar darajasi (IL-4, 6IL8, TNFa, INFy) IFA usullari bilan aniqlandi. Klinik va anamnestik ma'lumotlar, shuningdek, har bir guruhdagi sitokinlar darajasi tahlil qilindi.*

Tadqiqot natijalari. *Sitokinlar darajasini tahlil qilish BAO'K bo'lgan bemorlar guruhida sezilarli o'zgarishlarni aniqladi ($p \leq 0,05$). Immunologik holatni o'rganish asosida eng muhim markerlar (IL-8 va IFNy) aniqlandi.*

Xulosa. *Bronxial astma va O'SOK kesishmasida kasallikning kechishini bashorat qilish uchun indeks ishlab chiqilgan bo'lib, bu kasallikda individual terapiyani tanlash imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *astma, O'SOK, BAO'K, sitokinlar.*

РЕЗЮМЕ

Целью исследования *явилось изучение клиники и особенности иммунного статуса у больных с перекрестом бронхиальной астмы и ХОБЛ по сравнению с больными с изолированной формой бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезнью легких.*

Материалы и методы исследования: *За период 2020-2021 было обследовано 159 больных. Они были разделены на 3 группы: первая группа 62 больных с БА, вторая группа 67 больных с ХОБЛ и 30 больных с ПБАХ в третьей группе. Уровень цитокинов (IL-4, IL8, TNFa, INFy) определялся методом ИФА. Были проанализированы клинико-анамнестические данные, а также уровень цитокинов в каждой группе.*

Результаты исследования. *Анализ уровня цитокинов выявил достоверные изменения в группе больных с ПБАХ ($p \leq 0,05$). На основании изучения иммунологического статуса выявлены наиболее значимые маркеры (IL-8 и IFNy).*

Выводы: *Разработан индекс прогноза течения заболевания при перекресте бронхиальной астмы и ХОБЛ, позволяющий прогнозировать течение заболевания и выбор адекватной терапии.*

Ключевые слова: *БА, ХОБЛ, ПБАХ, цитокины, IgE.*

Due to the significant prevalence of chronic nonspecific lung diseases and the high level of disability, one of the most important tasks of healthcare is the prevention and effective diagnosis, as well as the treatment of patients with chronic diseases of the lower respiratory tract. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are a major public health problem and are the leading cause of morbidity and mortality worldwide [1,2.7]. Asthma and COPD are the most common chronic respiratory diseases, each with a specific pathophysiology [1,11,12,20]. Usually, asthma is characterized by chronic inflammation of the airways with reversible symptoms, while COPD is characterized by persistent respiratory changes in the bronchopulmonary system [3,4,15,18]. However, patients can sometimes have clinical features of both diseases, and this condition is called asthma-COPD overlap (ACO), recommended by the joint guidelines of GINA (Global Strategy for the Management and Prevention of Asthma) and GOLD (Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease). According to this guide, ACO is characterized by "permanent airflow limitation with some features of asthma and COPD."

Due to the significant impact on health and reduced quality of life of the population, data on the incidence of overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease are of critical importance for the strategic plan and health policy.

The significance of the ACO phenotype and the need for its further study are beyond doubt, since this pathology significantly reduces the quality of life of patients, being a serious medical and social problem. Most previous studies have shown that patients with ACO have more severe respiratory symptoms, frequent exacerbations, poor quality of life, high mortality, increased use of healthcare resources, and a higher prevalence of comorbidities than patients with isolated asthma or COPD [5,13,17,19]. That is why the study of clinical and laboratory parameters is a promising way of development in the field of innovative methods for diagnosing and treating the combination of BA and COPD. It is important to emphasize that only dynamic clinical and functional monitoring of patients makes it

possible to make a correct diagnosis.

A group of other scientists believe that ACO has a different combination of immune disorders, which is a consequence of the development of two separate pathologies. In some cases, Th2-type atopy and inflammation of the airways, eosonophilia, elevated IgE levels, with the participation of cytokines such as IL-4, IL-5 and IL-9, can be observed in patients with ACO. And other patients with ACO may have signs of COPD, neutrophilia and an imbalance of such cytokines as IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor [4,7,20,25].

The study of cytokines shows their significant and diverse role in the development of immune, allergic and inflammatory reactions in respiratory diseases. Emerging data on the nature and functions of these mediators complement the understanding of the pathogenesis of pulmonary diseases. As the role of cytokines becomes clear, it becomes possible to control the inflammatory process and other pathophysiological consequences of lung damage [5, 6, 11,16].

THE AIM OF THE STUDY

To study clinical and characteristics of the immune status in patients with bronchial asthma overlap COPD compared with patients suffering from bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

To carry out this research work, 159 patients were examined in the period from 2020-2021with chronic diseases of the lower respiratory tract. Clinical material was collected in the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center, in the 3rd city hospital of the Mirabad district of the city of Tashkent and in the private clinic "Poytaxt med diagnostika".

The diagnoses were verified on the basis of a thorough medical history, clinical, laboratory (complete blood count, urine), biochemical blood tests, bacteriological examination of sputum, instrumental (chest x-ray, electrocardiography, spirography, peak fluometry) methods.

The following groups were formed to conduct clinical and laboratory studies:

- Group 1 - 67 patients diagnosed with bronchial asthma
- Group 2 - 67 patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease
- 3rd group - 30 patients who had an overlap of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Quantitative assessment of the levels of IL-4, IL-8, TNFα, IFNγ was carried out using test systems (LLC "Cytokin", St. Petersburg) by enzyme-linked immunosorbent assay.

Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics according to Fisher-Student and used Pearson's χ^2 test.

RESEARCH RESULTS

The average age of patients with bronchial asthma was 56.8 ± 9.94, patients with COPD - 60.3 ± 8.19, patients with ACO - 57.4 ± 8.48.

Age at the time of examination in patients with a combination of BA and COPD did not reveal significant differences.

Gender analysis revealed that women predominated in the BA and ACO groups, while there were more men in the COPD group. Perhaps this is due to the greater susceptibility to smoking in men.

First of all, the onset of the disease was observed in bronchial asthma at a young age (22.8 ± 8.86).

Isolated COPD was characterized by a shorter duration (15.2 ± 9.2) of the disease compared to ACO (18.8 ± 4.3) and bronchial asthma (34.1 ± 10.1).

When analyzing the clinical and pathogenetic variants of BA, the infectious type was observed in 12.7% (7) of patients, the allergic type in 73.2% (45). At the intersection of BA with COPD, 61.3% (18) of patients had a non-allergic type and 30 patients had an infection-dependent type of bronchial asthma.

A burdened allergic history was detected in 37.6% of patients with ACO and in all patients with isolated BA, while there were no signs of atopy in patients with COPD.

The main complaints of patients with the studied pathology were cough, of a different nature in 100% (159).

Shortness of breath was detected on average - in 69.9% (111), but was more observed in the group with ACO; signs of intoxication (pallor, cyanosis of the nasolabial triangle, weakness, sweating, loss of appetite) were observed to a greater extent in ACO, as well as pain in the chest.

Recent studies indicate that obesity is a greater cause of disease than smoking and alcoholism. The main sign of obesity is the accumulation of adipose tissue in the body - body mass index (BMI). BMI is not only a diagnostic criterion for obesity, but also an indicator of the relative risk of developing diseases associated with obesity, in particular asthma and COPD. In this connection, we studied anthropometric parameters. When comparing the average indicators of anthropometric data, no static significant differences between the groups were found.

But when studying BMI in each group separately, the following was revealed; in the bronchial asthma group, patients with obesity prevailed 40.3% (25), while patients with normal and overweight were 22.6% (14) and 37.1% (23), respectively. In the COPD group, patients with normal body weight 67.2% (45) prevailed, overweight and obesity were 25.3% (17) and 7.5% (5), respectively. In the ACO group, overweight patients accounted for 43.3% (13), normal weight 20% (6) and obese 36.7% (11).

The analysis of somatic diseases revealed that in patients with COPD and ACO, hypertension was more common (92.4% and 80.3%, respectively). History of coronary heart disease in the group of patients with COPD was in 65.3%, which is significantly higher than in the group of bronchial asthma and ACO (32.5% and 38.6%). Diseases of the gastrointestinal tract (GERD,

chronic gastritis, gastric ulcer and diseases of the hepatobiliary system) were detected in 70.4% of patients with ACO, which is significantly more common than in the group with isolated COPD (64.3%) and BA (20, 6%). The incidence of ENT diseases (allergic rhinitis, chronic tonsillitis and sinusitis) was higher in the isolated BA group (61.8%), which may be due to the presence of an allergic component in this group. Endocrine diseases were detected more in the COPD group, common in the ACO group.

Important among the risk factors for the development of chronic bronchopulmonary pathology is contact with dust, various paints and varnishes and abrasive materials, inhalation of pesticides and fuels and lubricants. Among the patients examined by us, occupational hazards in history prevailed in the group with ACO and COPD. Tobacco smoking is also one of the main risk factors for the development of ACO. Most of the patients examined by us, especially in the group with ACO (79.6%) and COPD (85.9%), had a long history of smoking. Among patients with AD, only three patients had smoking experience, and less than 1 pack/year.

Among the complications in the group of those examined with ACO, the percentage of cor pulmonale was higher than in the group with COPD (58.1%) and BA (2.6%), respectively. Respiratory failure of I and II degree was observed in 67.6% of patients with ACO, which was significantly higher than in the compared groups with COPD (54.5%) and BA (26.7%). Signs of chronic heart failure were more typical for patients in the COPD group (67.6%), as well as emphysema (87.6%).

Analysis of laboratory data revealed changes in the level of leukocytes (neutrophils, eosinophils, monocytes) in peripheral blood. Severe leukocytosis was observed in patients with COPD 67.6% (45) than in the group with ACO 56.2% (17), and leukocytes were normal in the BA group. There were no statistically significant differences in the level of eosinophils. The erythrocyte sedimentation rate was statistically higher in the group of patients with COPD, which is 2.35 times higher than in patients with ACO and 9 times higher than in isolated BA.

Fibrinogen levels were higher in the COPD group.

To study the role of innate immunity parameters in the development of ACO, we studied acute phase proteins.

The main function of the acute phase protein system is the excretion (elimination) of foreign cells and the regulation of the immune response.

One of them is C-reactive protein (CRP) - an acute phase protein related to non-specific protective factors produced by liver cells.

In the group of patients with BA, the level of CRP reached an average of 12.4 ± 0.7 mg/l, which is 1.63 times higher than the values of the group with COPD, 1.16 times higher than the group with ACO and 3 times higher than the values of the control group ($P<0.001$). In the group of patients with COPD, the level of CRP reached up to 7.6 ± 0.4 mg/l, which is 1.85 times higher than in the control group ($P<0.001$). The level of CRP in patients with ACO was 2.6 times higher than the control values in ($P<0.001$).

In addition to CRP, complement components, APP also includes lactoferrin, the level of which is reduced in bronchopulmonary pathology, and a deeper deficiency was observed in patients with BA (365±12.2 ng/ml versus 445±9.8 ng/ml in control). ($P<0.01$).

The level of lactoferrin in patients with COPD was significantly reduced compared with the data of the control group ($P<0.05$). In patients with ACO, the concentration of lactoferin was 1.2 times lower than the control values, averaging 372.4±24.3 ng/ml. The obtained results suggest that the reduced level of serum lactoferrin is due to the fact that it keeps neutrophils in the focus of inflammation, probably in connection with this, its content in the blood is reduced.

Hypovitaminosis D and excess accumulation of adipose tissue has a mutually negative effect, which results in the accumulation of inactive forms of vitamin D and a decrease in its bioavailability. Vitamin D in obesity has direct and indirect mechanisms of influence. BMI is not only a diagnostic criterion for obesity, but also an indicator of the relative risk of developing diseases associated with obesity, in particular asthma and COPD.

Since asthma and COPD overlap syndrome (ACO) is a controversial and multifaceted pathological process, the study of vitamin D concentration as one of the factors leading to the development of a vicious circle is relevant.

In all studied groups, obesity was observed in 41 patients, which is an additional risk of reducing the level of vitamin D, which in turn leads to aggravation of bronchopulmonary pathology. It was in these patients that the determination of the vitamin content in the blood serum was carried out.

Our data show that all obese and overweight patients are deficient in vitamin D, and its lowest level is observed in patients with overlapping asthma and COPD. Perhaps this is due to the long-term use of antibacterial, anti-inflammatory and glucocorticoid drugs, as well as the number of concomitant diseases, the duration of the process and the age of patients.

During the collection of anamnesis, 63 percent of the examined were found to be taking drugs containing vitamin D. But Unfortunately, most people find it difficult to reach the recommended levels of vitamin D intake, even if they consume a healthy and balanced diet, as rich food sources of vitamin D are rare.

Thus, the above data indicate the need for long-term administration of vitamin D for patients with AD, COPD, and ACO.

Next, we performed sputum analysis in 57 patients with COPD and 28 patients with ACO, which revealed an increase in the number of leukocytes more in patients with ACO than in patients with COPD (56 ± 2.1 and 11 ± 1.4 cells per field of view, respectively). The eosinophilic nature of inflammation was more characteristic of ACO compared to the group of patients with COPD (74.2%

and 31.2% of individuals, respectively). (Pic. 2.)

Thus, our studies allowed us to draw the following conclusions: for patients with overlapping BA and COPD, an earlier onset of the disease was characteristic and, accordingly, a longer duration of the disease itself; occupational hazards and tobacco smoking were revealed to a greater extent; the predominance of the infectious dependent component. In the analysis of sputum for ACO, the eosinophilic nature of inflammation was more characteristic, as well as leukocytosis with neutrophilic inflammation in the blood test. Vitamin D deficiency was more pronounced in this group. Diseases of the gastrointestinal tract were more pronounced among comorbidities in the ACO group. Among the complications of the underlying disease for ACO, the formation of cor pulmonale and respiratory failure is more characteristic.

In our studies, we conducted a comparative analysis of pro- and anti-inflammatory cytokines in the studied groups (IL-4, IL-8, TNFα, IFNγ) (Table 1).

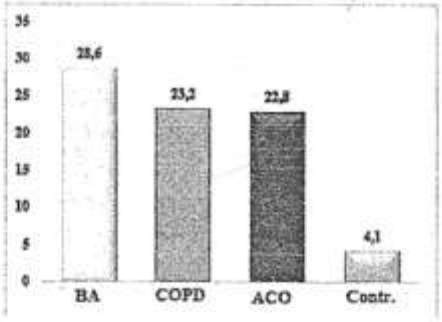
Table 1

The concentration of cytokines in the group of subjects

	BA (n=62)	COPD (n=67)	ACO (n=30)	Counter.
IL-4	28.6±1.7*	23.2±1.5	22.8±1.2	8.7±0.3
IL-8	18.7±1.4	27.8±1.3	39.6±1.1*	11.6±0.4
TNF-α	35.3±2.5	39.7±2.2	46.2±1.7*	21.4±0.1
IFN-γ	11.7±0.6	14.3±1.5*	12.4±0.2	19.1±0.9

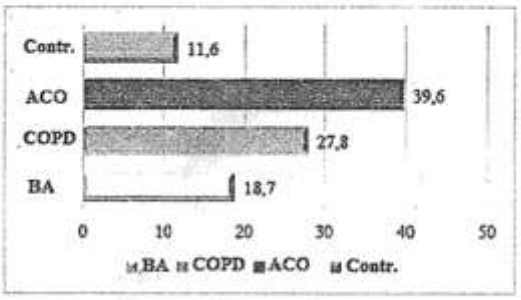
Note: *Values are significant in relation to the control group(P<0.05-0.001)

According to many authors, cells synthesizing Th2-type cytokines dominate in the airways affected by asthma. CD8+ cells, eosinophils, and mast cells produce IL-4, which, in turn, possibly causes bronchial tree hyperreactivity [10, 13, 19, 24]. Our data confirm that the levelIL-4 was the highest in the BA group - 28.6 ± 1.7 pg/ml, which was significantly higher by 3.97 times than in the COPD group and 1.25 times more than in the ACO group. (P<0.01) (Pic. 1.)



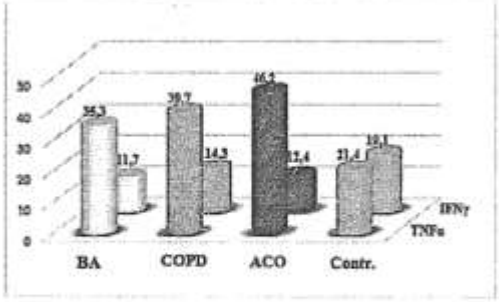
Pic. 1. The level of IL-4 in the groups of subjects

In chronic obstructive pulmonary disease and ACO, an increase in the content of IL-8 in sputum is observed, which is associated with the involvement of neutrophils in the inflammation focus [12].In our study, the concentration of IL-8 was high in the ACO group - 39.6 ± 1.1 pg/ml, which was significantly higher by 2.1 times compared with the BA group and 1.42 times higher in COPD. (P<0.01)(Pic.2)



Pic. 2. The level of IL-8 in the groups of subjects

When studying the concentration of tumor necrosis factor, there were no significant differences between the BA and COPD groups; in the ACO group, the concentration TNFα was increased 1.3 times compared with other groups (46.2 ± 1.7 pg/ml).(P<0.01).The increase in the level of TNFα in the ACO group is possibly associated with a more intense inflammatory process in the lungs.



Pic. 3. The level of TNFα and IFNγ in the groups of subjects

Interferon gamma is an indicator of the Th1 immune response, which is more characteristic of a non-allergic inflammatory process. Level IFNγ was reduced in all the studied groups, but its lowest concentration was observed in the BA group 11.7±0.6.(P<0.01)(Pic.3.).

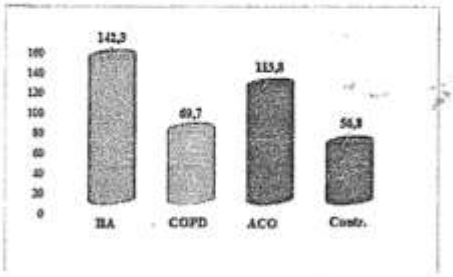
Thus, a comparative analysis of the indicators of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients during exacerbation of BA, COPD and ACO revealed that IL-4 synthesis was the highest in the group of patients with bronchial asthma and was 3.97 tin es higher than in the group with COPD and 1 .25 times ore than in the ACO group (P ≤ 0.01). The concentratio. of IL-8 was high in the ACO group - 39.6 ± 1.1 pg/ml, which was significantly higher by 2.1 times compared with the BA group and 1.42 times higher in COPD.(P<0.01). When studying the concentration of tumor necrosis factor, there were no significant differences between the BA and COPD groups; in the ACO group, the concentration TNFα was increased 1.3 times compared with other groups (46.2 ± 1.7 pg/ml).(P<0.01). Level IFNγ was reduced in all the studied groups, but its lowest concentration was observed in the group with BA 11.7±0.6 (P<0.01). The results obtained reflect the type and intensity of airway inflammation. The high values of the studied cytokines confirm their role in bronchial remodeling and contribute to the irreversibility of obstruction in these pathologies. Perhaps this is due to the chronic course of both eosinophilic and neutrophilic airway inflammation. Undoubtedly, these cytokines play an important role in the pathogenesis of BA, COPD, ACO and can serve as markers of the severity of the pathological process.

The main biological role is the unique ability to bind to the surface of human mast cells and basophils [17, 21, 23].

IgE is synthesized mainly by plasma cells localized in the mucous membranes.

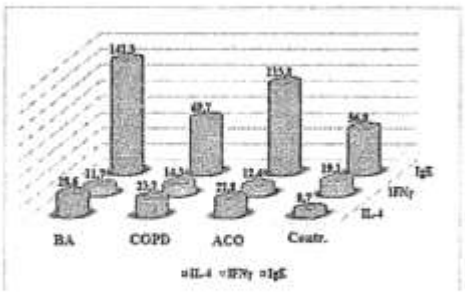
In an immediate hypersensitivity reaction, specific antibodies (reagins) are detected in the body that have the ability to sensitize their own tissues - IgE.

The results of our studies showed that in bronchial asthma there is a sharp tendency to increase the level of IgE (142.3±0.9 ng/ml versus 56.8±0.6 pg/ml in control). (P<0.01).



Pic.4. IgE level in examined patients (ng/ml) with BA, COPD, ACO

In patients with COPD and ACO, the level of IgE was increased by 1.2 and 2 times, respectively, averaging 69.7±1.3 ng/ml and 113.8±1.6 ng/ml versus 56.8±0 .6 ng/ml, (P<0.01) (Pic. 4.).



Pic.5. Level of IL-4, INFγ and IgE in examined patients (ng/ml)with BA, COPD, ACO

The earlier study to determine the level of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IFNγ) revealed a clear relationship with the synthesis of IgE in the examined groups, which was more pronounced in the group with bronchial asthma. This may be an evidence factor of the leading role of bronchial asthma in the development of ACO. (Pic.5.)

Interleukin-4 (IL-4) is leading in the formation CD4+ type of immunoreactivity, thus defining a completely different nature of inflammation. Despite the fact that this cytokine is determined to play a leading role in the formation of respiratory tract inflammation in bronchial asthma, it can also contribute to the pathogenesis of the inflammatory response in COPD. The formation of the CD4+ type of immune response is important in the development of the eosinophilic type of inflammation in the tissue of the respiratory tract, forming the eosinophilic phenotype of COPD. In addition, IL-4 activates the production of growth factors that contribute to the formation of airway remodeling. [18, 22]

This once again proves that the violation of the mechanisms of immunological reactivity leads to the development of chronicity and aggravation of pathological processes in the bronchial tree.

Our studies have revealed that in patients with ACO, the levels of pro-inflammatory cytokines - IL-8 and IFNγ - undergo a sharp change, mainly. In this regard, we considered it appropriate to calculate an index that combines these indicators using the following formula:

$$IPCD = \frac{IL\text{-}8}{IFN\gamma},$$

where IPCD is the index of the prognosis of the course of the disease.

Previously, this ratio was used to predict the course of cystic fibrosis in children (N.Ya. Fayzullaeva 2017).

Calculations showed that in practically healthy people (control group) the IPTI was less than 1 and amounted to 0.6±0.15 (Table 4.4).

This indicator increased in patients with BA, which amounted to 2.96±0.3, in patients with COPD = 1.61±0.12, and in ACO = 3.19±0.17. (Table 5).

Table 5

The content of IL-8 and IFNγ in the peripheral blood serum of the examined

Indicators	Examined patients			
	K.gr.	BA	COPD	PBAH
IL-8	11.6	34.7	27.8	39.6
IFNγ	19.1	11.7	14.3	12.4
IPCD	0.60	2.96	1.94	3.19
	(0.45-0.75)	(2.66-3.26)	(1.89-1.99)	(3.02-3.36)

Ratio IL-8 and IFNγ can serve as a reliable prognostic and diagnostic criterion for the course of this disease.

Analysis of the result of the index of the prognosis of the course of the disease (IPCD) showed that among the examined, an increased index corresponded to a more severe clinical condition. So, for example, in patients with ACO with IPCD equal to 3.19 and higher, a higher percentage of complications, a severe protracted course, combined with symptoms of intoxication, were observed.

Our studies have shown that immunological parameters make it possible to predict the course of the disease with a fairly high accuracy.

Thus the ratio IL-8 and IFNγ provide important information about the state of the immune system not only at the time of the examination, but also allows predicting the further course of the disease. The study of these cytokines will help the doctor in determining the choice and duration of the necessary therapy.

REFERENCES

1. Andersén H, Lampela P, Nevanlinna A, Säynäjäkangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. Clin Respir J. 2013;7(4):342–346. doi: 10.1111/crj.12013.
2. Belevsky A.S. Syndrome of overlap of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (adapted from a joint document of the GINA and GOLD expert working groups). Practical pulmonology. 2014;2:12-19. [Belevskii A. Overlap syndrome of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (based on a joint working document GINA and GOLD expert groups. Prakticheskaya pul'monologiya. 2014;2:12-19. (In Russ.)].
3. De Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PLOS One. 2013;8(5):e62985. doi: 10.1371/journal.pone.0062985.
4. DeMarco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, Casali L, Ferrari M, Nicolini G, Panico MG, Pirina P, Zanolin ME, Cerveri I, Verlato G. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PLOS One. 2013;8(5): e62985.https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062985
5. Diagnosis of disease of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma—COPD overlap syndrome (ACOS). Accessed November 5, 2015.http://www.goldcopd.org/asthma-COPDoverlap.html
6. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma,

chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the US population. COPD. 2011;8(6):400–407. doi: 10.3109/15412555.2011.611200.
7. Ehteshami-Afshar S, FitzGerald J, Doyle-Waters M, Sadatsafavi M. The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(1):11–23. doi: 10.5588/ijtld.15.0472.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2017. In: www ginasthma org. 2017.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2014. Accessed October 20, 2014.http://www.goldcopd.org
10. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
11. Leshchenko I.V., Baranova I.I. Biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonology. 2012;2:108-117. [Leshchenko I, Baranova I. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologia. 2012;2:108-117. (In Russ.)].
12. Menezes AMB, de Oca MM, Pérez-Padilla R, Nadeau G, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muiño A, Jardim JRB, Valdivia G, Tálamo C. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. Chest. 2014;145(2):297–304. doi: 10.1378/chest.13-0622.
13. Miravitlles M, Soriano JB, Ancochea J, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, Sobradillo V, García-Río F. Characterization of the overlap COPD–asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. Respir Med. 2013;107(7):1053–1060. doi: 10.1016/j.rmed.2013.03.007.
14. Ovcharenko S.I. Phenotypes of patients with chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPS study: first results. Pulmonology. 2011;3:113-117. [Ovcharenko S. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results. Pul'monologia. 2011;3:113-117. (In Russ.)]
15. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyratos D, Kioumis I, Pitsiou G, Pataka A, Tsakiridis K, Arikas S, Mpakas A, Tsiouda T, Katsikogiannis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Siminelakis S, Kolettas A, Kessis G, Beleveslis T, Zarogoulidis K. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. J Thorac Dis. 2014;6:146-151.https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014. 03.04
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and its clinical application Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2016; 60:117-124. [Savushkina O, Chernyak A. Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications. Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ. 2016;60:117-124. (In Russ.)].https://doi.org/10.12737/20131
17. Tetenev K.F., Tetenev F.F., Ageeva T.S., Bodrova T.N., Karzilov A.I., Mesko P.E. Mechanisms to counteract valvular bronchial obstruction in obstructive pulmonary emphysema. Bulletin of Siberian medicine. 2015.4(14):75-81. [Tetenev K, Tetenev F, Ageyeva T, Bodrova T, Karzilov A, Mesko P. Mechanisms of counteracting flap-valve bronchial obstruction in case of obstructive pulmonary emphysema. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2015;4(14):75-81. (In Russ.)].
18. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2017 report. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557–582.
19. Walsh L, Wong C, SC, Guhan a, Pringle M, Tattersfield A: The prevalence of diagnosed asthma and COPD in a community population in Nottinghamshire Thorax 1996, 51:A26.
20. Zeki A, Schivo M, Chan A, Albertson T, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. Journal of Allergy. 2011;2011:861926.https://doi.org/10.1155/2011/861926

УДК 581.19:634.776

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО RHUS CORIARIA

Арипов Т.Ф., Гайибов У.Г., Гайибова С.Н., Абдуллаев А.А., Абдуазимова Д.Ш., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.
Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. *Erkin radikalli oksidlanish va nazoratsiz lipidlarning perekisli oksidlanish jarayonlariga Rutanning ingibitorlik ta'sirini o'rganish.*

Materiallar va tadqiqot usullari. *Polifenolning antiradical faolligi DPPH (1,1-difenil-2-pikrilgidrazil) erkin radikalining spirtli eritmasini optic zichlik kinetikasini o'lchashning standart usuli bilan aniqlandi. Mitoxondrial matritsaning hajmini o'lchash uchun yon yorug'lik tarqalishini qayd etishga asoslangan yondashuv qo'llanildi. Mx ning bo'kish kinetikasi (1 mg oqsil/ml IM) 280°C da kuchli aralashtirish bilan 3 ml hajmli ochiq termostatli kamerada 540 nm da Mx suspenziyasining optic zichligining o'zgarishi bilan o'lchandi. Kreatinkinaza faolligi supernatantda o'rganildi. Buning uchun suyuqrangli reagent Creatine Kinase NAC qo'llanildi.*

Natijalar. *Lipidlarning perekisli oksidlanishi (LPO) induktsiyalangan sharoitida Rutanni inkubatsiya muhitiga qo'shish dozaga bog'liq holda mitoxondriyaning bo'kishining ingibirlashi kuzatildi, Rutanning 20 mkl konsentratsiyasida mitoxondriyalarni bo'kishni to'liqingi birlanishi kuzatildi. Shu bilan birga, Rutan uchun LPO jarayonini yarimmaksimal (IC50) ingibirlashga olib keladigan kontsentratsiyaning qiymati 6,08±0,06 µl ni tashkil etdi. Shunday qilib, tajribalar Rutanning antioksidant xususiyatlariga ega ekanligini ko'rsatdi. Rutanning mPTP ochilishini ingibirlashi 20 µl konsentratsiyadan boshlab kuzatildi. Rutan kontsentratsiyasining 50 µl ga oshirish bilan mPTP kanalining ochilib ketishini deyarli 100% ga ingibirlanishi kuzatildi. Rutan tomonidan mPTP yarimmaksimal ingibirlash kontsentratsiyasi IC50=23,7±1,6 µl tashkil etgani aniqlandi.*

Xulosa. *Rutan antiradikal, antioksidant faollikka ega bo'lib, hayvonlarning kislorod tanqisligi bilan tavsiflangan sharoitlarga chidamliligini oshiradi. Bundan tashqari, Rutan kardiyomiotsitlarga barqarorlashtiruvchi ta'sir ko'rsatib, miokard hujayralarining hayotiy faoliyatini saqlaydi.*

Kalit so'zlar: *Rhus coriaria L., Rutan, lipidlarning perekisli oksidlanishi, antiradical faollik, kreatinkinaza.*

SUMMARY

Objective. *Study of the inhibitory effect of Rutan on the processes of free radical oxidation and uncontrolled lipid peroxidation.*

Material and research methods. *The antiradical activity of polyphenols was determined by the standard method of measuring the kinetics of the optical density of an alcohol solution of the free radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). To measure the volume of the mitochondrial matrix, an approach based on recording side light scattering was used. The swelling kinetics of Mx (1 mg protein/mL SI) was measured by the change in the optical density of the Mx suspension at 540 nm in an open thermostated cell with a volume of 3 ml with vigorous stirring at 280C. Creatine kinase activity was studied in the supernatant. For this, a liquid color reagent Creatine Kinase NAC was used.*

Results. *Under the conditions of lipid peroxidation (LPO) induction, introduction of Rutan into the incubation medium inhibits the swelling of mitochondria in a dose-dependent manner, achieving complete inhibition of mitochondrial swelling at a concentration of Rutan of 20 µl. At the same time, the value of the concentration that causes half-maximal LPO inhibition (IC50) for Rutan was 6.08±0.06 µl. Thus, experiments have shown that Rutan has antioxidant properties. Rutan's inhibitory effect on mPTP opening was observed starting at a concentration of 20 µl. With an increase in Rutan concentration to 50 µl, the degree of mPTP inhibition was almost 100%. The half-maximal inhibitory concentration of mPTP Rutan was IC50=23.7±1.6 µl.*

Conclusion. *Rutan has anti-radical, antioxidant activity and increases the resistance of animals to conditions characterized by oxygen deficiency. Additionally, Rutan has a stabilizing effect on cardiomyocytes, thereby preserving the vital activity of myocardial cells.*

Keywords: *tannic sumac Rhus coriaria L., Rutan, lipid peroxidation, antiradical activity, creatine kinase.*

Считается, что распространение пандемии COVID-19 является причиной особого роста смертности, особенно среди населения с сопутствующими заболеваниями. Несколько сопутствующих состояний, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, стойкое заболевание легких, нейродегенеративные заболевания и т.д., повышают риск смертности и госпитализации субъектов, страдающих от COVID-19 [16]. Кроме того, по крайней мере в 10% случаев тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, возникает такое заболевание, как длительный COVID, при котором выявлено более 200 симптомов с воздействием на различные системы органов. По оценкам, по крайней мере 65 миллионов человек во всем мире имеют длительный COVID, и число случаев увеличивается с каждым днем [15].

По мере быстрого распространения COVID-19 ускорился поиск естественных противовирусных молекул, способных бороться с инфекцией SARS-CoV-2. Было проведено несколько исследований in silico и in vitro/in vivo на растениях, а также на перепрофилированных лекарствах для выявления потенциальных терапевтических молекул. Биологически активные вещества, особенно гидролизуемые танины, флавоноиды, катехины и др. привлекли большое внимание ведущих исследователей в мире для разработки лекарственных препаратов против коронавирусной инфекции без побочных эффектов.

Полифенолы – это вторичные метаболиты растений, обладающие множеством преимуществ для здоровья, в том числе сильными антиоксидантными свойствами, которые защищают от окислительного повреждения свободными радикалами и предотвращают хронические заболевания. Исследователи выяснили, что эти молекулы являются очень хорошими антиоксидантами и могут нейтрализовать разрушительную реактивность нежелательных активных форм кислорода/азота, образующихся в качестве побочного продукта во время метаболических процессов в организме. Эпидемиологические исследования показали, что полифенолы обеспечивают значительную защиту от развития ряда хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), рак, диабет, инфекции, старение, астма и т.д.

1 марта 2021 г. Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан к широкому применению для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19 разрешен противовирусный препарат Рутан (Рег. удостоверение №DV/M 03750/03/21 от 01.03.2021г.), ранее разрешенный к применению для лечения вирусов гриппа A-H3N2 и H1N1, гриппа B (рег. удостоверение №DV/M 00339/09/15 от 01.09.2015г.). Препарат Рутан эффективно ингибирует две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-CoV-2: 3CLpro и РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса [8]. Преимуществом данного препарата является его пероральная форма и, следовательно, возможность его применения в домашних условиях. Дополнительными проведенными клиническими исследованиями было установлено, что применение препарата Рутан у пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы характеризуется отсутствием побочных действий, хорошей переносимостью и безвредностью для организма и оказывает выраженный клинический и значимый противовирусный эффект, а частота постковидных проявлений регистрируется значительно реже, чем у пациентов контрольной группы [4,5,9].

В продолжение исследовательских работ и раскрытия механизма действия препарата Рутан при коронавирусной инфекции и длительном COVIDe, целью настоящих исследований было изучение ингибирующего действия Рутана на процессы свободнорадикального окисления и неконтролируемой липопероксидации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выделение митохондрий

Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования из печени крыс массой 150-200г [19].

Определение антирадикальной активности

Антирадикальную активность полифенолов определяли стандартным методом измерения кинетики оптической плотности спиртового раствора свободного радикала ДФПГ (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил). Концентрация свободного радикала составляла 0,1 мМ. Соотношение ДФПГ/полифенол составляла 1:10. Изменение оптической плотности спиртового раствора ДФПГ проводили в кюветах, с длиной оптического пути 1 см, в объеме 3 мл, на спектрофотометре UV-5100.

Определение продуктов перекисного окисления липидов

Индукцию неферментативного Fe2+/аскорбат-зависимого ПОЛ проводили добавлением 10-5М FeSO4 и 2.10-4 М аскорбата в среду инкубации, содержащую 125 мМ KCl, 10мМ Трис-HCl, pH 7,5 и суспензию Мх из расчета 8 мг белка на 1 мл среды инкубации.

Инкубацию проводили при температуре 370С на водяном термостате при постоянном перемешивании. Количество образовавшегося малонового диальдегида (МДА) рассчитывали, пользуясь коэффициентом молярной экстинкции (е = 1,56.105 М-1 см-1) по следующей формуле: нмоль МДА/ мг белка = D / 1.56 х 30.

Метод изучения активности АТФ-зависимого К-канала

Для измерения объема митохондриального матрикса использовали подход, основанный на регистрации бокового светорассеивания. Боковое светорассеивание регистрировали на спектрофотометре UV-5100 при длине волны 520 нм. Аликвоту суспензии митохондрий вносили в стандартную среду инкубации следующего состава (в мМ): KCl 125, Hepes

10, сукцинат 5, MgCl2, K2HPO4 2,5, KH2PO4 2,5, ротенон 0,005 и олигомицин 0,001 (ингибитор FoF1-АТР-азы). Конечное содержание митохондриального белка в кювете составляло 0,25 мг/мл. В отдельных опытах KCl заменяли на эквимолярный NaCl или холинхлорид.

Метод изучения ингибирования полифенольными соединениями mPTP

Кинетику набухания Мх (1 мг белка/мл СИ) измеряли по изменению оптической плотности суспензии Мх при 540 нм в открытой термостатируемой ячейке объемом 3 мл с интенсивным перемешиванием при 280С [10]. Среда инкубации для энергизованных Мх содержала 125 мМ KCl, 10 мМ трис-HCl, 2,5 мМ KH2PO4, 1мМ ЭГТА, 5 мМ глутамата, 1 мМ малата, pH 7.4; для деэнергизованных Мх - 0,24 М сахарозу, 10 мМ трис-HCl, 1мМ ЭГТА, 1 мкМ ротенона, pH 7.4.

Определение активности креатинкиназы

Гомогенизированную ткань сердечной мышцы крыс центрифугировали при 1500 об/мин. Активность креатинкиназы изучали в супернатанте. Для этого использовали жидкий цветной реагент Creatine Kinase NAC. К 2 мл супернатанта добавляли 40 мкл реагента и измеряли кинетику реакции в течение 5 мин на спектрофотометре УФ-5100 при длине волны 340 нм [18]. Полученные результаты рассчитывали по следующей формуле:

При 25°C Δ Abs/min × 4127 = U/L KK

При 37°C Δ Abs/min × 8095 = U/L KK

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В многочисленных исследованиях последних лет доказано, что в молекулярных механизмах патогенеза многих заболеваний ключевую роль играет дисбаланс в системе свободно радикального окисления и антиоксидантной защиты [11]. Избыток свободных радикалов негативно влияет на структуру любых молекул клетки, наиболее интенсивно повреждая липиды. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление свободных радикалов нарушают структурно-функциональную целостность клеточных мембран и, как следствие, влияют на течение биоэнергетических процессов. В то же время имеются данные, согласно которым при гипоксии усиливается свободнорадикальная активность [2]. Это запускает порочный круг клеточной патологии, ведущий к утрате барьерных свойств мембран. Клиническая медицина постоянно сталкивается с необходимостью защиты организма от недостатка кислорода, с одной стороны, и его повреждающим действием, с другой.

Антирадикальная активность

Изучение антирадикальной активности (АРА) препарата Рутан оценивали по отношению к свободному радикалу 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилу (ДФПГ).

При добавлении исследуемого соединения в спиртовой раствор ДФПГ происходит переход свободно-радикальных молекул в нерадикальную форму, при этом интенсивно фиолетовый раствор ДФПГ обесцвечивается. На рис. 1 представлена кинетика изменения оптической плотности раствора ДФПГ при добавлении Рутана в различных концентрациях. При добавлении в спиртовый раствор ДФПГ Рутана наблюдается резкое снижение оптической плотности раствора ДФПГ, что свидетельствует о его высокой АРА (рис. 1).

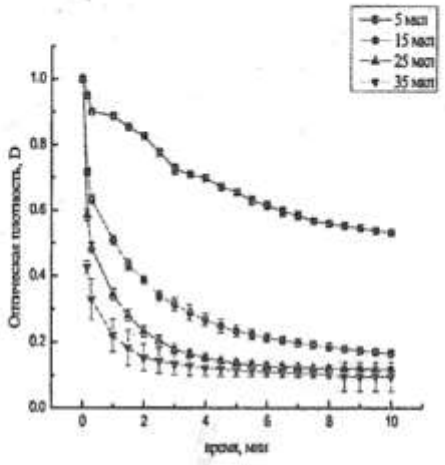


Рис.1. Изменение оптической плотности спиртового раствора ДФПГ по отношению к контролю при добавлении исследуемого соединения в зависимости от времени. Концентрация ДФПГ 0.1 мМ. Измерения проводились при 20оС сразу после добавления исследуемого препарата. Исходная концентрация исследуемого соединения 1 мг/мл.

Для количественной оценки антирадикальной активности использовали радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ), а также параметр t50 – время, необходимое изучаемым препаратам для снижения исходной концентрации радикала на 50% и параметр IC50 – концентрация вещества, необходимая для снижения исходной концентрации радикала на 50%. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация, ингибирующая на 50 % (IC50), и время, необходимое для снижения концентрации ДФПГ на 50 % (t50) при реакции с препаратом Рутан

IC50, мкл	t50, сек			
Рутан	5 мкл	15 мкл	25 мкл	35 мкл
8,4 ± 1,4	-	65 ± 4,5	22 ± 5,2	15 ± 5,6

Полученные данные свидетельствуют, что Рутан обладает высокой АРА по отношению к свободному радикалу ДФПГ.

Перекисное окисление липидов

Дальнейшие исследования заключались в изучении влияния Рутана на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран. Для этого использовали методику, основанную на индукции ПОЛ в гомогенате печени системой Fe2+/аскорбат. Внесение в гомогенат печени системы Fe2+/аскорбат индуцирует ПОЛ, в результате чего образуется малоновый диальдегид (МДА). В условиях индукции ПОЛ, при внесении в инкубационную среду Рутана в концентрации 1 мкл из ранее приготовленного раствора мг/мл, наблюдалось незначительное ингибирование ПОЛ. Постепенное увеличение концентрации Рутана в инкубационной среде приводило к дальнейшему ингибированию процесса ПОЛ, что свидетельствует о его антиоксидантных свойствах (рис. 2).

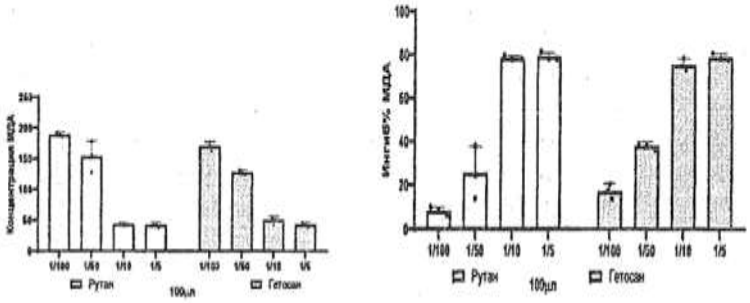


Рис.2. Действие Рутана на Fe2+/аскорбат-индуцированное ПОЛ в гомогенате печени крыс.

Исследование роли ПОЛ в регуляции важнейших функций клетки представляет интерес по ряду причин. В частности, известно, что перенос электронов по дыхательной цепи (ДЦ) митохондрий (Мх) сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК), инициирующих реакции перекисного окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот [10, 17]. С другой стороны, имеются данные об участии Мх в защите клетки от окислительного стресса (ОС) [14]. В связи с этим, далее было изучено действие различных концентраций Рутана на процесс ПОЛ митохондриальных мембран, индуцированный системой Fe2+/аскорбат в опытах in vitro. Внесение в инкубационную среду систему Fe2+/аскорбат индуцирует ПОЛ, в результате чего нарушается барьерная функция митохондриальных мембран, и органеллы резко набухают по сравнению с контролем (Fe2+/аскорбат) (рис. 3). В условиях индукции ПОЛ внесение в инкубационную среду Рутана, начиная с концентрации 1 мкл из ранее приготовленного раствора мг/мл, ингибирует набухание митохондрий. Эффект Рутана на ПОЛ в мембранах митохондрий зависит от его концентрации, т.е. с её увеличением в инкубационной среде процент ингибирования становится более высоким. Полное ингибирование набухания митохондрий, т.е. процесса ПОЛ, отмечается при концентрации Рутана, равной 20 мкл. При этом значение концентрации, вызывающей полумаксимальное ингибирование ПОЛ (IC50), для Рутана составило 6,08±0,06 мкл. Таким образом, в опытах показано, что Рутан обладает антиоксидантными свойствами.

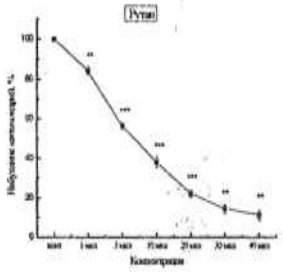


Рис. 3. Действие Рутана на Fe2+/аскорбат-индуцированное набухание митохондрий печени крыс.

Индукция ПОЛ в Мх приводит к изменению проницаемости мембран, снижению мембранного потенциала, разобщению ОФ и гидролизу АТФ [17]. Влияние ПОЛ на функции Мх реализуется как на уровне прямого влияния продуктов ПОЛ на липидный матрикс мембран, так и различных опосредованных эффектов [3].

Тот факт, что исследуемое соединение ингибирует накопление продуктов ПОЛ не только в гомогенате печени, но и проявляет высокую антирадикальную активность, свидетельствует о том, что Рутан является истинным антиоксидантом, механизм действия которого заключается в отдаче подвижного водорода свободному радикалу, в результате чего происходит обрыв цепи реакции ПОЛ. Данный факт также подтверждается коэффициентом корреляции r=0.94 между проявлением антиоксидантных и антирадикальных свойств.

mPTP. Одним из важнейших механизмов, через который может быть опосредованно регулирующее влияние реакций ПОЛ на функции Мх, является ЦсА-чувствительная пора их внутренних мембран (mPTP или Ca2+-зависимый мегаканал), переход которой в открытое состояние рассматривается как существенная стадия повреждения Мх при ОС и связанном с ним некрозе и/или апоптозе [14]. Возникает закономерный вопрос, обладает ли Рутан, проявляющий высокую антиоксидантную активность, свойством переводить ЦсА-чувствительную пору (mPTP) в закрытую конфигурацию.

Исходя из этого, дальнейшие исследования заключались в изучении влияния Рутана на способность ингибирования открытия mPTP.

Ионы Ca2+ являются классическими индукторами Ca2+-зависимого мегаканала мембран Мх. В присутствии ионов Ca2+ в концентрации 10 мкМ, наблюдается набухание Мх, что указывает на переход ЦсА-чувствительной поры в открытое конформационное. Циклоспорин А (ЦсА), специфический ингибитор mPTP, препятствует набуханию митохондрий в вышеуказанных условиях, т.е. mPTP остается в закрытом состоянии даже в присутствии ионов Ca2+.

Исходя из того, что в обеспечении проницаемости мембран митохондрий ключевую роль играет Ca2+-зависимая mPTP [1], далее в работе изучалось влияние Рутана на активность mPTP. Результаты полученных данных по изучению влияния Рутана на Ca2+-зависимое набухание митохондрий показали, что Рутан ингибирует открытие mPTP, т.е. предотвращает Ca2+-индуцированную пермеабилизацию мембран энергизованных (окисляющих сукцинат) митохондрий в условиях in vitro (рис. 4). Ингибирующее действие Рутана открытия mPTP наблюдалось, начиная с концентрации 20 мкл (рис. 4). С увеличением концентрации Рутана до 50 мкл степень ингибирования mPTP составляла практически 100 %. Полумаксимальная ингибирующая концентрация mPTP Рутана составила IC50=23,7±1,6 мкл.

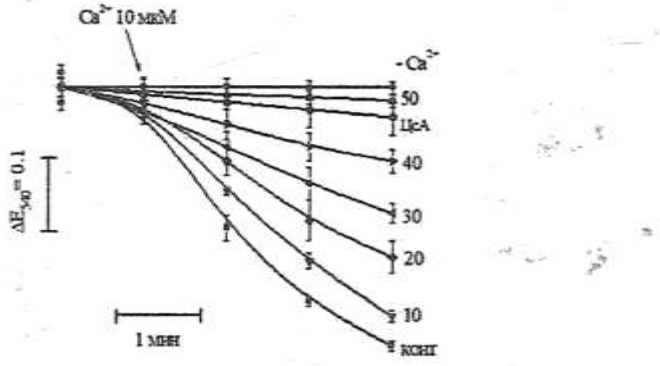


Рис. 4. Действие различных концентраций (мкл из ранее приготовленного раствора мг/мл) Рутана на набухание митохондрий печени.

Таким образом, на основании полученных результатов определено, что Рутан оказывает протекторное действие на Мх в зависимости от концентрации, уменьшая повреждающее действие ионов Ca2+ на процесс открытия mPTP и является эффективным регулятором и модификатором ЦсА-чувствительной поры Мх.

mitoKATP. АТФ-зависимый калиевый канал (mitoKATP) является одним из важных каналов мембраны митохондрий, который контролирует объём матрикса и играет важную роль в образовании мембранного потенциала. Исходя из этого, далее в работе было изучено действие Рутана на активность mitoKATP Мх. Анализ экспериментальных данных показывает, что при концентрации 5 мкл Рутан проявляет незначительное активирующее действие данного канала, а при увеличении концентрации Рутана до 10 и 20 мкл активность mitoKATP резко возрастает в 2-2,5 раза по сравнению с контролем (рис. 5).

Согласно литературным данным, активаторы mitoKATP могут являться потенциальными кардиопротекторами. Следовательно, фармакологическая активация mitoKATP, как ожидается, будет имитировать эндогенный кардиопротекторный механизм.

Как известно, различные сердечно-сосудистые заболевания позволяют диагностировать на ранних стадиях биохимические показатели плазмы крови [8]. Например, креатинфосфокиназа (КФК) – это

фермент, который поддерживает соотношение АТФ и АДФ, являясь катализатором преобразований АТФ. В ходе этих реакций в АТФ накапливается и выделяется энергия для всех биохимические процессов, протекающих в живых системах. Также биохимическими маркерами повреждения миокарда в крови коронарного синуса являются ферменты аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза. Снижение данных показателей свидетельствует об их положительном действии на энергетический обмен и стабилизацию мембран клеток, в том числе и кардиомиоцитов.



Рис. 5. Влияние Рутана на активность АТФ-зависимого К+-канала митохондрий.

В эксперименте было изучено влияние Рутана на активность ферментов-кардиомаркеров при адреналиновой ишемии миокарда крыс на примере креатинфосфокиназы (рис.6).

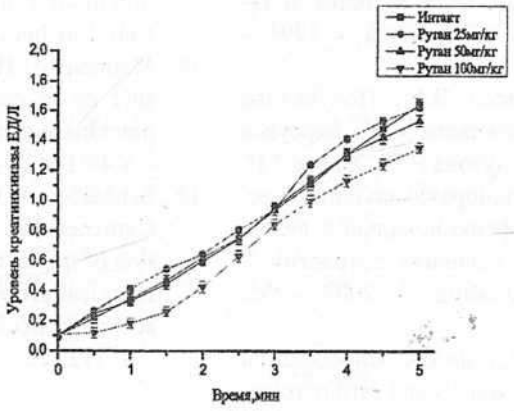


Рис. 6. Влияние Рутана на уровень креатинкиназы в крови крыс

В эксперименте показано дозозависимое снижение креатинкиназы под действием Рутана в диапазоне концентраций 25 – 10 мг/кг, позволившее предположить наличие кардиопротекторного действия Рутана.

ВЫВОДЫ

1. Рутан обладает антирадикальной, антиокислительной активностью и повышает устойчивость животных к состояниям, характеризующимся дефицитом кислорода.

2. Дополнительно, Рутан обладает стабилизирующим эффектом на кардиомиоциты, тем самым сохраняя жизнедеятельность клеток миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопова О.И., Носарь В.И., Маньковская И.Н., Сагач В.Ф. Влияние Са2+-индуцированного открывания циклоспорин чувствительной поры на потребление кислорода и функциональное состояние митохондрий печени крыс // Укр. биохим. журнал. – 2013. – Т. 85(5). – С. 37-49.
2. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов / под ред. Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та. – 2006. – 177 с.
3. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В. и др. Свободные радикалы в живых системах. // Итоги науки и техники. Серия Биофизика. Москва. – 1991. – Т.29.
4. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Байназаров М.М. Оценка эффективности препарата Рутан в комплексной терапии COVID-19 и постковидных состояний у детей. // Биология ва тиббиёт муаммолари.. – 2022. – №4.1 (138). – С. 39-45.
5. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Кадырова Н.Э., Каримов Д.А., Байназаров М.М., Мардонова Х.А. Отечественный препарат Рутан и его возможности при лечении COVID-19 у де-

тей. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – №4. – С. 102-104.
6. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия 3-е изд., испр. М: Высшая школа. – 2000. – 479 с.
7. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническия фармакология. – 2013. – Т.76(5). – С. 37-47.
8. Салихов Ш.И., Ajiaikebaier AISA, Jingshan SHEN, Yechun XU, Huaqiang XU, Gengfu XIAO, Xiangrui JIANG, Leike ZHANG, Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Мирзаахмедов Ш.Я., Абдулладжанова Н.Г., Бердиев Н.Ш. Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов. Патент IAP 06574 от 21.09.2021.
9. Саматова И.Р., Байжанов А.К., Хикматуллаева А.С. Эффективность комплексной терапии больных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 // Инфекция. Иммунитет и фармакология. – 2021. – №4. – С. 90-94
10. Скулачев В.П. Снижение внутриклеточной концентрации кислорода как особая функция дыхательной системы клетки. // Биохимия. – 1994. – Т.59. – С.1910-1912.
11. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.Ф.,Афанасьева Г.А., Бизенкова М.Н., Барсуков В.Ю., Морозова О.Л., Полутова Н.В., Жевак Т.И. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии // Фундаментальные исследования. – 2009. – №5. – С.122-130.
12. Ankur R., Arti M., Seema R., Ashok K. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and cardioprotection. nternational journal of drug // Development & Research. – 2012. – V. 4. – I. 2. – P. 92-98.
13. Brierley G. P. Passive permeability and energy-linked ion movements in isolated heart mitochondria // Annals of New York Academy of sciences. – 1974. – V. 227. – Issue. 1. – P. 398-406.
14. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. // Biochem. J. – 1999. – V.341. – Pp.233-249.
15. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. // Nat Rev Microbiol. – 2023. – V.21. – Pp.133–146. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2
16. Fitero A, Bungau SG, Tit DM, Endres L, Khan SA, Bungau AF, Romanul I, Vesa CM, Radu AF, Tarce AG, Bogdan MA, Nechifor AC, Negrut N. Comorbidities, Associated Diseases, and Risk Assessment in COVID-19-A Systematic Review. // Int J Clin Pract. – 2022 Oct 31. – V.2022. – P.1571826. doi: 10.1155/2022/1571826.
17. Lemasters J.J., Nieminen A.L., Qian T., Trost L.C., Herman B. The mitochondrial permeability transition in toxic, hypoxic and reperfusion injury. // Mol. Cell. Biochem. – 1997. – V.174(1-2). – P.159-65.
18. Mathieu M. et coll. Recommandation pour la mesure de la concentration catalytique de la créatininekinase dans la sérum humain. //Ann. Biol. Clin. – V.40(1482). – P.87.
19. Schneider W.C., Hageboom G.H., Pallade G.E. Cytochemical studies of mammalian tissues; isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material // J. Biol. Chem. – 1948. – V. 172 (2). – P. 619-635.

УДК 615.015:616-001.8.

АНТИГИПОКСАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РУТАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Асраров М.И.*, Абдуллаева Г.Т.*, Шкинев А.В.*, Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.
*Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека,
Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Ro'yxatga olingan va koronavirus infeksiyasini davolashda foydalanish uchun tasdiqlangan virusga qarshi Rutan preparatining antigipoksik faolligini o'rganish.*

Materiallar va tadqiqot usullari. *In vivo tajribalarda eksperimental gemik va normobarik gipoksiya modellari shakllantirildi. Tajribalar oq erkak sichqonlarda 200 sm3 hajmli germetik yopiq idishlarda o'tkazildi. Yangi antigipoksik moddalarni izlash bo'yicha tadqiqotlarda nazorat va eksperimental guruhlardagi laboratoriya hayvonlarining fiziologik mezonlari, ya'ni yashash davri va uning davomiyligi ko'rsatkichlari hisobga olindi.*

Olingan natijalar. *Rutanni sichqonlarning organizmiga kiritilishi, ularning yopiq kamerada yashash davrini, nazoratga nisbatan 65,2% ga oshirdi va bu 16,1 minutni tashkil etdi. Bunda kversetin sichqonlarning yashash davrini, nazoratga nisbatan 60,7% ga oshirdi, Meksidol esa nisbatan kam samarali bo'lib, bu ko'rsatkichni faqat 44,5% ga oshirdi. Normobarik gipoksiya modelida olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, Rutan o'zining antigipoksant faolligi bo'yicha Meksidol va kversetindan ustun turadi.*

Xulosa. *Gemik va normobarik gipoksiyaning eksperimental modellarida Rutanning antigipoksant faolligi tibbiy amaliyotda qo'llaniladigan kversetin va Meksidolga qaraganda samaraliroq ekanligi aniqlandi. Ushbu faollik koronavirus infeksiyasi natijasida kelib chiqqan oksidlovchi stressni kompensatsiya qilishga va preparatning terapevtik ta'siriga salmoqli hissa qo'shishi mumkin. Olingan natijalar koronavirus infeksiyasi davrida yuzaga keladigan nafas olish disfunksiyasi, yurak yetishmovchiligi, qon aylanishining buzilishi va boshqa patologik holatlarni bartaraf etish uchun antigipoksik xossaga ega bo'lgan, virusga qarshi preparat sifatida Rutan prepratidan foydalanishni taqozo etadi.*

Kalit so'zlar: *rutan, polifenol, antigipoksant, gipoksiya, kversetin, Meksidol.*

SUMMARY

Objective. *The study of the antihypoxic activity of the antiviral drug Rutan registered and approved for use in the treatment of coronavirus infection.*

Material and research methods. *In in vivo experiments, a model of experimental hemic and normobaric hypoxia has been formed. The experiments were performed on white male mice in hermetically sealed containers with a volume of 200 cm3. In studies to search for new antihypoxic substances, the physiological criteria of animals in the control and experimental groups were taken into account, that is, the period of residence and indicators of its duration.*

Results. *The introduction of Rutan increased the lifespan of mice in a closed chamber by 65.2% in comparison with the control, amounting to 16.1 minutes. At the same time, quercetin increased the lifetime of mice in comparison with the control by 60.7%, while Mexidol only by 44.5%, being less effective. The results obtained on the model of normobaric hypoxia show that Rutan in its antihypoxant effect is superior to both Mexidol and quercetin.*

Conclusion. *On experimental models of hemic and normobaric hypoxia, it was shown that the antihypoxant activity of Rutan was more effective than that of quercetin and Mexidol, which are used in medical practice. This phenomenon can make a significant contribution to the compensation of oxidative stress caused by coronavirus infection and to the therapeutic effect of the drug.*

The result obtained suggests the use of Rutan as an antiviral drug with pronounced antihypoxic properties to eliminate respiratory dysfunction, heart failure, circulatory disorders and other pathological conditions that occur during coronavirus infection.

Keywords: *rutan, polyphenol, antihypoxant, hypoxia, quercetin, Mexidol.*

В настоящее время современные медико-биологические исследования показали, что гипоксия является основным фактором развития патогенеза различных заболеваний, независимо от этиологии его происхождения. Воздействие гипоксии наблюдается при ишемической болезни сердца, нарушении кровообращения и дыхания, иммунной системы, при нейродегенеративных заболеваниях и в патогенезе развития других заболеваний. Гипоксия может резко повредить несколько органов и играть решающую роль в тяжелых патологических состояниях. Ограничение кислорода нарушает митохондриальный путь окислительного фосфорилирования и ингибирует дыхательную цепь, которая является движущей силой об-

разования АТФ в клетках в присутствии кислорода. Это нарушение пути окислительного фосфорилирования приводит к состоянию дефицита энергии, увеличению утечки протонов и ингибированию важных ферментов [18].

Коронавирусная инфекция вируса SARS-CoV-2 поражает дыхательную систему человека, вызывая пневмонию и может вызывать полиорганную недостаточность. Повреждение органов дыхания может привести к множеству проблем со здоровьем у инфицированного пациента, включая тихую гипоксию [21,24,25,27]. В отличие от обычной пневмонии, при которой гипоксемия связана с одышкой и болью в груди, пневмония, связанная с COVID-19, вызывает кислородное голодание, которое может возникать при отсутствии затрудненного дыхания, отсюда и термин «тихая гипоксия» [16,22,26]. Тихая гипоксия определяется как состояние, при котором у человека тревожно более низкий уровень насыщения кислородом, чем ожидалось (~ 50–80% насыщения, в то время как ожидаемый уровень насыщения составляет 95% или выше), однако человек не испытывает никаких затруднений дыхания [20].

В отличие от экссудативного и пролиферативного повреждения, связанного с другой пневмонией, отличной от COVID-19, при которой альвеолы полностью заполнены жидкостью или гноем, пневмония при COVID-19 изначально связана со значительным нарушением вентиляции и перфузии. Многочисленные исследования показали, что распространенность тихой гипоксии у пациентов с COVID-19 колеблется от 20 до 40% [17,19,23].

В последнее время во многих ведущих научно-исследовательских центрах мира интенсивно проводятся научные исследования по изучению механизмов действия полифенолов растительного происхождения на организм человека и животных. В результате исследований показано, что полифенолы оказывают терапевтическое действие на организм при различных патологиях и обладают антиоксидантными, мембраноактивными, цито-, нейро, кардио- и гепатопротекторными свойствами. Научные исследования по идентификации новых антигипоксантных препаратов требуют изучения механизмов действия полифенольных соединений на организм на молекулярном, митохондриальном и клеточном уровнях в условиях гипоксии [1,6,9].

Поиск методов и новых биологически активных веществ природного происхождения для коррекции гипоксических состояний различного генеза являются актуальными и имеют практическую значимость. Используемые в настоящее время врачами-клиницистами лекарственные средства с антигипоксантным действием недостаточно эффективны и обладают широким спектром побочных эффектов. В связи с этим, необходим поиск препаратов, обладающих антигипоксантной активностью, и внедрение их в медицинскую практику.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение антигипоксантной активности зарегистрированного и разрешенного к применению при лечении коронавирусной инфекции противовирусного препарата Рутан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты на животных проведены в соответствии с правилами Европейской конвенции [4]. Перед постановкой эксперимента животные проходили карантин в течение 10-14 дней [13].

В in vivo экспериментах сформирована модель экспериментальной гипоксии и описаны методы обнаружения антигипоксических веществ. Эксперименты выполнены на белых мышах-самцах массой 18-22 г в герметично закрытых емкостях объемом 200 см3.

Гемическая гипоксия

Для формирования модели гемической гипоксии у лабораторных мышей, экспериментальные животные были разделены на четыре группы:

I - контрольная группа (гипоксия+физиологический раствор),

II - опытная группа (гипоксия+«Мексидол»),

III - опытная группа (гипоксия+кверцетин),

IV - экспериментально-исследовательская группа (гипоксия+Рутан).

Количество животных в каждой группе – 5 голов.

Для индукции гемической гипоксии у лабораторных белых мышей использовали раствор $NaNO_2$. Эксперименты по гемической гипоксии с $NaNO_2$ проводились путем использования двух типов доз, летальная доза - 150 мг/кг массы тела и абсолютная летальная доза - 250 мг/кг массы тела лабораторных животных. По истечении установленного срока всем группам животных вводили определенное количество раствора ($NaNO_2$) внутрибрюшинно. В этом случае антигипоксический эффект биологически активных веществ определяется с учетом вышеуказанных критериев. Всего на модели гемической гипоксии было использовано 200 голов белых мышей-самок. Повторность экспериментов 5 раз.

Нормобарическая гипоксия

В опытах с нормобарической гипоксией подопытные животные были разделены на четыре группы:

I - контрольная группа (нормобарическая гипоксия + физиологический раствор),

II - опытная группа (нормобарическая гипоксия + Мексидол),

III - опытная группа (нормобарическая гипоксия + кверцетин (аналог)),

IV - группа экспериментальных исследований (нормобарическая гипоксия + Рутан).

Количество животных в каждой группе – 10 голов.

Для исследования антигипоксантных свойств на моделях нормобарической гипоксии использовано 200 голов белых мышей. Повторность экспериментов

5 раз.

В опытах животным за 45 минут до эксперимента были введены:

I группе - физиологический раствор (5% 0,2 мл дистиллированная вода), животным II, III и IV групп - «Мексидол», кверцетин и Рутан в количестве 50 мг/кг массы тела вводили подкожно.

По истечении указанного времени подопытных животных помещали в специальные емкости объемом 200 см3 с герметично уплотненными отверстиями. В этих условиях потребление О2 в емкостях снижается из-за дыхания животных, что приводит к их гибели.

В исследованиях для поиска новых антигипоксических веществ учитывались физиологические критерии животных контрольной и опытной групп, то есть период проживания и показатели ее продолжительности [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рутан – противовирусный препарат растительного происхождения, содержащий в своем составе 5 основных полифенолов класса галлотанинов, из растения Сумах дубильный Rhus coriaria L., зарегистрированный в Республике Узбекистан и разрешенный к применению для лечения коронавирусной инфекции легкой и средней степени тяжести и всех штаммов гриппа.

Рутан относится к V классу нетоксичных веществ, LD50 для крыс составляет 4800 мг/кг, для мышей – 5600 мг/кг.

Гипоксия - патологический процесс, абсолютный или относительный недостаток уровня биологического окисления и энергообеспечения в различных тканях организма. Уменьшение количества О2 в крови вызывает дефицит О2 в тканях и клетках, приводит к развитию гемической формы гипоксии в организме.

В опытах нами была изучена антигипоксантная активность субстанции Рутана в сравнении с кверцетином и препаратом «Мексидол», с использованием методик гемической гипоксии. Указанная методика является базисной при скрининге, поиске и характеристике веществ с антигипоксантной активностью [6,9,10].

Кверцетин (3,5,7,3'4'-пентаоксифлавон) является агликоном рутина. Этот флавоноид обладает мощным антиоксидантным действием, реактивирующим сульфгидрильные соединения и витамин С, а также глутатион и токоферолы, предотвращает переход адреналина в токсичный адренохром. Кверцетин препятствует повреждающему действию свободных радикалов, тормозит процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран и липопротеинов сыворотки крови, улучшает внутритканевое дыхание.

Мексидол – сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) [2,15].

Мексидол рекомендован к применению при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, связанных с ней заболеваний, в том числе церебральных инсультов и их последствий, при дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, невротических и неврозоподобных расстройствах с появлением тревоги, эмоционального напряжения [2,3,15], при сочетанном ишемическом поражении сердца и мозга [5]. Защитный эффект мексидола при патологических состояниях обусловлен антиоксидантной активностью 3-оксипиридинов [7,14] и антигипоксическим свойством янтарной кислоты [8, 12].

При формировании модели гемической гипоксии нами использована соль нитрита натрия (NaNO2) в дозах 150 и 250 мг/кг массы тела лабораторных животных, вызывающих умеренное проявление гемической гипоксии в организме и развитие тяжелой формы гемической гипоксии, соответственно.

В исследованиях изучали антигипоксическую активность Рутана при дозе NaNO2 150 мг/кг (рис. 1).

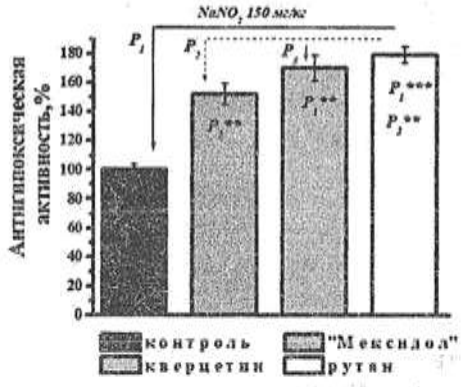


Рис. 1. Антигипоксантная активность на модели гемической гипоксии ($NaNO_2$ при 150 мг/кг (абсолютная смертность)). Примечание: по оси ординат – антигипоксическая активность исследуемых веществ представлена в %, по оси абсцисс – опытные группы. Р1 - соотношение опытных групп с контролем, Р2 – соотношение исследуемых веществ с «Мексидолом» и Р3 – соотношение исследуемых веществ с кверцетином. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; n=5.

Как показали результаты опытов, продолжительность жизни животных I контрольной группы составила в среднем 27,02±2,56 мин, которую приняли за 100%. Необходимо отметить, что между 25 – 30 минутами продолжительности эксперимента, смертность наблюдалась у всех животных I контрольной группы, и выживших не осталось.

При действии Рутана в дозе 50 мг/кг массы тела при интоксикации организма NaNO2 в дозе 150 мг/кг (IV группа), средняя продолжительность жизни лабораторных животных составила 48,50±2,09 минуты (рис. 1). Введение Рутана в организм увеличивало выживаемость животных на 21,48 минут по сравнению с контрольной группой. В этих условиях антигипоксическая активность Рутана в сравнении с антигипоксической активностью у контрольной группы, была выше на 79,6%. На этом фоне введение лабораторным животным «Мексидола» и кверцетина (50 мг/кг) увеличивало жизнь животных II опытной группы на 52,2% (41,10±1,16 мин) и III группы на 70,3% (46,04±1,87 мин), соответственно (рис.1).

Таким образом, интоксикация организма лабораторных животных NaNO2 в дозе 150 мг/кг приводит к развитию умеренной формы гемической гипоксии у экспериментальных животных. Согласно проведенным исследованиям, при фармакотерапии Рутаном и кверцетином, в среднем выжило порядка 30% лабораторных животных. Следовательно, Рутан проявляет высокую антигипоксантную активность при гипоксии средней степени тяжести.

Полученные результаты представляют интерес с точки зрения изучения антигипоксической активности исследуемых веществ на фоне действия дозы NaNO2 250 мг/кг, вызывающей развитие тяжелого течения гемической гипоксии (абсолютная смертность). В дозе NaNO2 250 мг/кг продолжительность жизни животных составила 12,08 минут, принятые в эксперименте за 100 % (рис. 2).

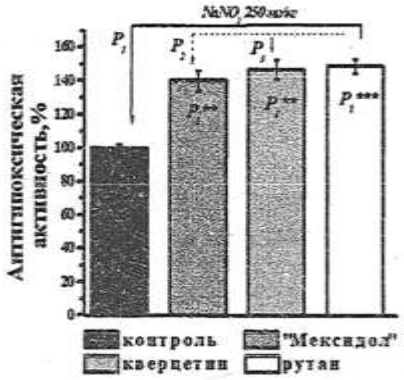


Рис. 2. Антигипоксантная активность на модели гемической гипоксии ($NaNO_2$ при 250 мг/кг (абсолютная смертность)). Примечание: по оси ординат – антигипоксическая активность исследуемых веществ представлена в %, по оси абсцисс – опытные группы. P_1 - соотношение опытных групп с контролем, P_2 – соотношение исследуемых веществ с «Мексидолом» и P_3 – соотношение исследуемых веществ с кверцетином. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; n=5.

Однократное введение мышам контрольной группы абсолютной смертельной дозы нитрита натрия (250 мг/кг) резко действовало на состояние животных и в I группе контрольных животных наблюдалась 100% смертность. При этих условиях среднее летальное время жизни мышей составило в контрольной группе – 12,08 минут, при действии мексидола – 16,9 минут, кверцетина – 17,7 минут и рутана – 18,0 минут. Под воздействием мексидола, кверцетина и рутана продолжительность жизни мышей увеличилась на 39,9%, 46,5% и 49,0% по сравнению с контрольной группой, соответственно (рис. 2).

Таким образом, подтверждено, что Рутан сохраняет антигипоксантную активность и при тяжелом течении гипоксии в дозе нитрита натрия 250 мг/кг.

При дозе NaNO2 250 мг/кг 100% смертность наблюдалась у всех животных экспериментальной группы в течение 10 - 18 мин от продолжительности эксперимента (при средней разнице 8 мин). Следовательно, токсический эффект полученной дозы 250 мг/кг (NaNO2) указывает на то, что она была высокотоксичной по сравнению с дозой 150 мг/кг. Данный процесс также сильно повлиял на физиологическое состояние животных, снизив их выживаемость. При дозе 250 мг/кг NaNO2 время выживания животных I контрольной группы составило 13,0±1,02 минуты. Эти значения различались примерно на 13,2 минуты при умеренной форме гемической гипоксии по сравнению с действием NaNO2 в дозе 150 мг/кг.

Таким образом, полученные данные показывают, что Рутан проявляет высокую антигипоксическую активность в моделях гемической гипоксии от среднего до тяжелого течения.

В последующих опытах изучены антигипоксантные свойств Рутана и сравнены с активностями кверцетина и Мексидола на модели нормобарической гипоксии. Антигипоксическое действие полифенола Рутана изучали известным методом [11] на моделях нормобарической гипоксии. Модель нормобарической гипоксии является наиболее адекватной методикой обнаружения оценки антигипоксической активности исследуемых соединений. Животных помеща-

ли по одному в герметически закрывающиеся банки ёмкостью 200 см3. После помещения животного в банку крышку ёмкости закрывали, одновременно отмечая время начала опыта. Нормобарическая гипоксия развивается при нормальном общем барометрическом давлении в условиях нарастающего снижения парциального давления в окружающем воздухе. При этом в организме животного развивается артериальная гипоксемия: уменьшается насыщения кислородом артериальной крови, что приводит к недостаточному насыщению гемоглобина кислородом и снижению его доставки к органам и тканям. Животное в опыте гибнет на фоне острой кислородной недостаточности. Увеличение продолжительности жизни животного в опыте с испытуемым веществом в сравнении с контролем рассматривают как положительное антигипоксическое действие изучаемого вещества.

Полученные результаты антигипоксического действия Рутана, мексидола и кверцетина суммированы в рис.3.

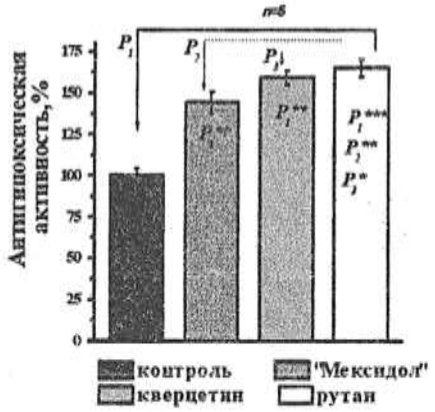


Рис. 3. Антигипоксическая активность на модели нормобарической гипоксии

Примечание: По оси ординат – увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных в t-минутах, по оси абсцисс - экспериментальные группы. P_1-отношение экспериментальных групп к контролю; P_2-указывает соотношение Рутана к аналогам. * -P <0,05; ** - P <0,01; *** - P <0,001.

Как следуют из данных, приведенных на рис 3, животные контрольной I группы прожили 24,7 мин (100%). В этих условиях, введение Рутана в дозе 50 мг/кг массы тела увеличивало продолжительность жизни мышей IV группы в замкнутой камере на 65,2% в сравнении с контролем, составив 16,1 мин (рис.3). Аналогичные, но меньшие по значениям результаты были получены при действии эквивалентных количеств кверцетина и Мексидола. Так, кверцетин увеличивал время жизни мышей в сравнении с контролем на 60,7%, тогда как Мексидол только на 44,5%, оказавшись менее эффективным. Полученные результаты на модели нормобарической гипоксии показывают, что Рутан по своему антигипоксантному действию превосходит как Мексидол, так и кверцетин.

Проведенные исследования на экспериментальных моделях гипоксии показали, что антигипоксическая активность Рутана оказалась более эффективной, чем у кверцетина и Мексидола, которые применяются в медицинской практике. Это явление может внести серьезный вклад в компенсацию окислительного стресса, вызванного коронавирусной инфекцией, и в терапевтический эффект препарата.

Таким обазом, полученный результат предполагает использование препарата Рутан в качестве препарата, обладающего плейотропными свойствами – противовирусного препарата с выраженными антигипоксантными свойствами для устранения респираторной дисфункции, сердечной недостаточности, нарушений кровообращения и других патологических состояний, возникающих при коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН. – 2005. – С.832.
2. Воронина Т.А. Перспективы применения антиоксидантов при гипоксии мозга. III Росс. конф. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. – 2002. – октябрь. – С. 7-9.
3. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горяйнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии: методические рекомендации. М.: Ин-т биохимической физики, НИИ фармакологии РАМН. – 2002. – С. 14.
4. Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». – 1986 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.lawmix.ru/abro.php?id=11036.
5. Журздина Я.В. Медведева Л.А. Применение мексидола при хронической ишемии сердца и

мозга. III Росс. конгресс по патофизиологии. Дизрегуляционная патология органов и систем (экспериментальная и клиническая патофизиология). – 2004 – ноябрь, 9-12.
6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д.. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Серия «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» //. – СПб. ООО Издательство Н-Л. – 2004. – С.308-320.
7. Клебанов Г.И., Любицкий О,Б., Васильева О.В., Климов Ю.В. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. // Вопр. мед химии. – 2001. – Т. 47. – С. 288-300.
8. Кондрашова М.Н. Антиоксидантное действие прооксидантов (Bcl-2, супероксид воздуха, янтарная кислота). Всеросс. конф. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. – 1997. – декабрь. 2-4.
9. Леонидов Н.Б., Кулакова И.И., Лисичкин Г.В., Яковлев Р.Ю. Антигипоксант и способ его получения // ПАТЕНТ. – 2012.
10. Лукьянова Л.Д., Гацура В.В., Пастушенков Л.В., Урюпов О.Ю., Лесновская Е.В. Метод, рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств // Государственный фармакологический комитет МЗ СССР. – М. –1990. – С.18.
11. Малкова Я. Г., Кальченко Г. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии // Молодой ученый. – 2010. –№3. – С. 318-319.
12. Мутускина Е.А., Заржецкий Ю.В., Трубина И.Е., Аврущенко М.Ш. Влияние янтарной кислоты на постреанимационную патологию ЦНС и организма в целом. //Анестезиология и реаниматология. – 1996. – Т.5. – С. 61-63.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ /Под общей редакцией чл.-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина. – 2005. – 832 с.
14. Тиликеева У.М., Воронина Т.А. Характеристика противогипоксических свойств антиоксидантов из класса 3-оксипиридина // Фармакология и токсикология – 1987. – L (1). – С. 74-77.
15. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: методические рекомендации. М.: РГМУ. – 2002. – С. 16.
16. Chandra A, Chakraborty U, Pal J, Karmakar P. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. // BMJ Case Rep. – 2020 – V.13(9) – P. e237207.
17. Emily Henderson B. Silent hypoxia and its role in COVID-19 detection [Internet]. News-Medical.net. 2020 [cited 2 September 2020]. Available from: https://www.newsmedical.net/news/20200603/Silent-hypoxia-and-its-role-in-COVID-19-detection.aspx
18. Gnaiger E. Bioenergetics at low oxygen: dependence of respiration and phosphorylation on oxygen and adenosine diphosphate supply.// RespirPhysiol. – 2001. – V. 128(3) – P.277–297.
19. H. Happy hypoxia in patients worries doctors [Internet]. The New Indian Express. 2020 [cited 2 September 2020]. Available from: https://www.newindianexpress.com/states/karnataka/2020/aug/05/happy-hypoxia-inpatients-worries-doctors-2179175.html
20. Levitan R. Pulse oximetry as a biomarker for early identification and hospitalization of COVID-19 pneumonia. // AcadEmerg Med. – 2020 – V.27(8) – P. 785–786.
21. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // The Lancet. – 2020 – V.395(10224) – P. 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
22. Ottestad W, Seim M, Mæhlen JO. COVID-19 with silent hypoxemia // Tidsskr Nor Laegeforen – 2020 – V.140 – P.1-3.
23. Post T. Patients who died of COVID-19 in Banyumas experienced 'happy hypoxia' [Internet]. The Jakarta Post. 2020 [cited 2 September 2020]. Available from: https://www.thejakartapost.com/news/2020/08/20/patients-who-died-of-covid-19-inbanyumas-experienced-happy-hypoxia.html
24. Rothan H, Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. // J Autoimmun. – 2020. – V.109 – P. 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
25. Ullah M, Islam H, Rahman A, Masud J, Shweta D, Araf Y, et al. A generalized overview of SARS-CoV-2: where does the current knowledge stand. // Electron J General Med. – 2020. – V.17(6) – P. em251. doi: 10.29333/ejgm/8258.
26. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, et al. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. // Am J Emerg Med. – 2020. – V. 38(10). – P.2243.e5-2243.e6.
27. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // Frontiers of Medicine. – 2020. – V. 14(2) – P.185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

УДК:616-092:[612.411+612.61+612.36+612.1]:616.36-008.64

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ЧАСТИЧНОЙ ОБТУРАЦИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ахмедов К.Х.
Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. *Ichki organlarning morfologik holatini, shuningdek, o't yo'llarining qisman obstruksiyasi hamda ba'zi biokimyoviy ko'rsatkichlarini baholash. Qisman obturatsiya 36 ta kalamushda o'tqazildi: umumiy o't yo'li ma'lum diametrdagi igna bilan bog'langan. Asbob sifatida tashqi diametri 0,7-1,1 mm bo'lgan standart tibbiy ignalar ishlatilgan. Ligaturani (neylon 4/0) mahkamlagandan so'ng, igna olib tashlandi. Shunday qilib, ligatura halqasining diametric igna diametric bilan chegaralangan. Ushbu guruhdagi umumiy o'lim 3% ni tashkil etdi. Aseptik sharoitda faqat laparotomiyadan o'tkazilgan intact hayvonlar (12 ta kalamush) nazorat sifatida xizmat qildi. 1, 3, 7 va 15-kunlarda kalamushlar dekapitatsiya qilindi. Standart usul bo'yicha tayyorlangan ichki organlarning gistologik preparatlari gematoksilin va eosin bilan bo'yalgan. Morfometrik tahlil o'tkazildi. O'rganilayotgan organlarning gomogenatida malondialdegid miqdori (MDA), superoksiddismutaza (SOD) va katalaza faolligi aniqlandi. O't yo'llari qisman obturatsiyasida ichki organlarning tizimli buzilishlari kuzatiladi. Morfologik o'zgarishlar ko'proq 7-kun, LPO /AOZ tizimidagi o'zgarishlar va 15-kuni aniqlanadi. O't yo'lining qisman obstruktsiyasi bilan patologik jarayonda ichki organlarning ishtiroki ko'p organ etishmovchiligining rivojlanishi uchun zaruriy shartdir.*

Kalit so'zlar: *tajriba, etishmovchilik, qisman obturatsiya, jigardan tashqari xolestaz, lipid peroksidatsiyasi, AOD, morfologiya.*

SUMMARY

The aim of the study. *Assessment of the morphological state of the internal organs, as well as some biochemical parameters in case of partial obstruction of the bile ducts in rats. Partial obturation was reproduced on 36 rats: the common bile duct was tied up together with a needle of a given diameter. Standard medical needles with an outer diameter of 0.7–1.1 mm were used as an instrument. After tightening the ligature (nylon 4/0), the needle was removed. Thus, the diameter of the ligature ring was limited by the diameter of the needle. The total mortality in this group was 3%. Sham-operated animals (12 rats), which underwent only laparotomy under aseptic conditions, served as controls. Rats were decapitated on days 1, 3, 7 and 15. Histological preparations of internal organs, made according to the standard method, were stained with hematoxylin and eosin. Morphometric analysis was performed. In the homogenate of the studied organs, the content of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase activity was determined. When the bile duct is obstructed, systemic disorders of the internal organs are observed. Morphological changes are more pronounced on the 7th day, and changes in the LPO/AOZ system on the 15th day The involvement of internal organs in the pathological process with partial obstruction of the bile duct is a prerequisite for the development of multiple organ failure.*

Keywords: *experiment, insufficiency, partial obturation, extrahepatic cholestasis, lipid peroxidation, AOD, morphology.*

Обструкция внепеченочных желчных протоков является частым проявлением таких заболеваний, как опухоли холедоха, холедохолитиаз, рак головки поджелудочной железы, хронический панкреатит, лимфопролиферативные заболевания, метастазы области ворот печени и головки поджелудочной железы. Обструктивный холестаз может приводить к развитию вторичного билиарного цирроза, печеночной недостаточности, острому либо хроническому рецидивирующему холангиту [3,4].

Полиорганная недостаточность (ПОН) – наиболее тяжелый исход критического состояния любого генеза (сепсис, травма, ишемия и реперфузия), планка летальности при данном синдроме не имеет тенденции к снижению [2].

На сегодняшний день синдром полиорганной недостаточности считается тяжёлой неспецифической стресс-реакцией организма, которая характеризуется недостаточностью двух и более функциональных систем, универсальным поражением всех органов, тканей организма агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности [1].

Следует признать, что ПОН развивается как этап органных дисфункций, при которых тот или иной орган еще может некоторое время функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций. Такое структурно-функциональное состояние органов жизнеобеспечения может определяться в клинике как синдром множественных органных дисфункций (МОД). Особенность полиорганной недостаточности – это неудержимость развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой

глубины, после достижения которой констатируется неспособность органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения всей структуры в частности [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка морфологического состояния внутренних органов, а также некоторых биохимических показателей при частичной обтурации желчных протоков у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 54 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции с исходной массой 180-200 гр., содержащихся в лабораторном рационе в условиях вивария. Частичную обтурацию воспроизводили по методу Sekas. G [5] на 36 крысах: общий желчный проток перевязывали вместе с иглой заданного диаметра. В качестве инструмента использовали стандартные медицинские иглы с наружным диаметром 0,7 – 1,1 мм. После затягивания лигатуры (капрон 4/0) иглу извлекали. Таким образом, диаметр лигатурного кольца был ограничен диаметром иглы. Общая летальность в данной группе составила 3%. Контролем служили ложнооперированные животные (12 крыс), которым проводили только лапаратомию в асептических условиях. В этих группах летальности не наблюдалось. Интактную группу составили 6 крысы. Исследования проводили через 1, 3 и 7 суток после воспроизведения моделей. Выбор сроков исследования связан с развитием существенных морфо-функциональных изменений в печени при экспериментальном холестазе.

Гистологические препараты внутренних органов, изготовленные по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Выполняли морфометрический анализ.

В гомогенате исследуемых органов определяли содержание малонового диальдегида (МДА) по Л.И.Андреевой и соавт. (1988), активность супероксиддисмутазы (СОД) по В.Г.Мхитарян, Г.Е.Бадалян (1978) и каталазы по М.А.Королюк и соавт. (1988).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование печени у интактных крыс показало,что баллочно-радиарная структура видна отчетливо, в 1-2-3 зонах гистоархитектоника не нарушена, терминальная вена в отдельных участках имеет расширения, они полнокровны, синусоиды в пределах нормы. Гепатоциты расположены компактно, цитоплазма зрелая, обильная, базофильно зернистая. Ишемические некрозы отсутствуют. Портальные тракты в пределах нормы (рис 1,2).

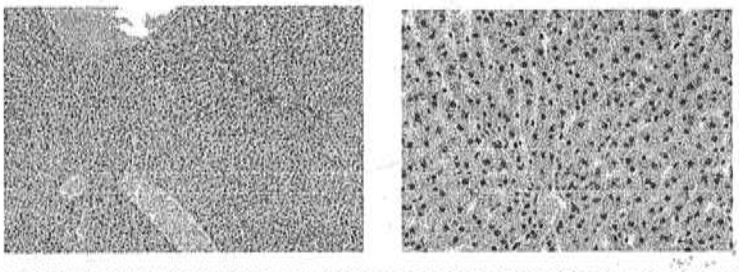


Рис.1, 2. Гистологическое исследование печени у интактных крыс соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования у опытной группы существенно изменилось после 1 суток: печень, увеличения 10х, 40х. Баллочно-радиарная структура печени сохранена, центральные вены расширены, вокруг умеренное отложение фибрина, синусы/капилляры радиарно расширены, умеренное полнокровие. Гепатоциты с одним и двумя ядрами, цитоплазма эозинофильная, с отчетливой зернистостью (рис. 3, 4).

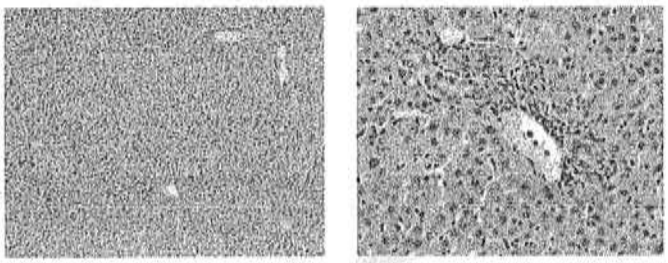


Рис.3, 4. Гистологическое исследование печени у крыс через 1-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования у опытной группы существенно изменилось после 3 суток: печень, увеличения 10х, 40х. Баллочно-радиарная структура печени сохранена, центральные вены расширены, отдельные кистозные, вокруг умеренно-выраженное отложение фибрина, в просветах также существует фибрин, синусы/капилляры радиарно расширены, умеренное полнокровия. Гепатоциты с одним и двумя ядрами, цитоплазма эозинофильная, с отчетливой зернистостью, в III-зоне (вокруг центральных вен) отмечаются единичные среднекапельная жировая дистрофия. Единичные мелкие желчные протоки содержит желчь (рис 5, 6).

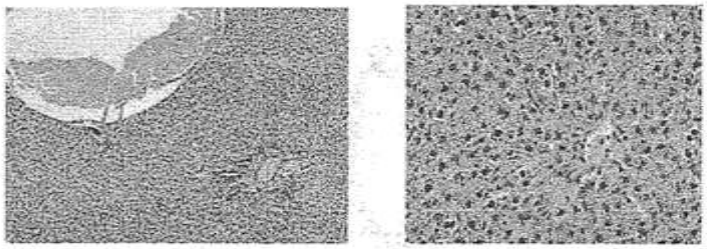


Рис.5, 6. Гистологическое исследование печени у крыс через 3-суток соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования у опытной группы существенно изменилось после 7 суток: дольковая и радиарно-балочная структура печени сохранена. Цитоплазма гепатоцитов с отчетливой зернистостью, отмечаются крупно- и среднекапельная жировая дистрофия гепатоцитов, преимущественно находится в I и II зонах. Фокусы холестаза в мелких желчных протоках. Отмечается пролиферация желчных протоков в I-зоне. Умеренный фиброз и фокальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация триады. Центральные вены резко расширены, заполнены розовой массой. (рис.7, 8)

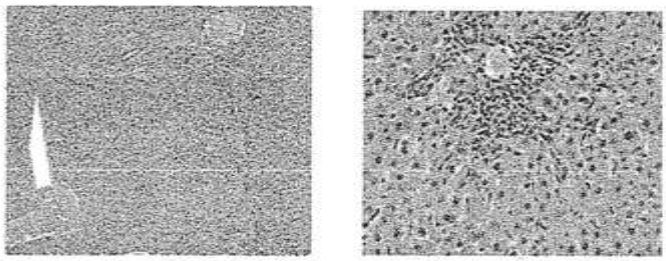


Рис.7, 8. Гистологическое исследование печени у крыс через 7-суток соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологическое исследование почек у интактных крыс показало: Соотношение коркового и мозгового вещества в пределах нормы. Почечные клубочки сохранены, капиллярная сеть отчетливо видна, тонкие нежные, нормальная мезангиоцеллюлярность, приносящие и выносящие артериолы без патологий, незначительное расширение пространства Боумена. Эпителий проксимальной и дистальной канальцы сохранены. Интерстиций состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Почечные столбы Бертена без патологий (рис 9,10).

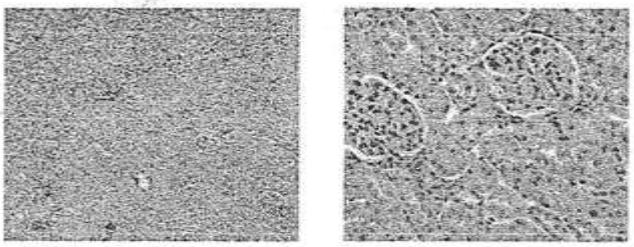


Рис.9, 10. Гистологическое исследование почки у интактных крыс соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологическое исследование почек у опытной группы на 1-сутки без значимых изменений и патологий в сравнении с интактными крысами, а на 3-сутки проявилось расширение пространства Боумена за счет розовой отечной массы, интерстиций состоит из фибробластов, местами отмечается гомогенизация с отложением фибрина. Эпителий проксимальных канальцев с гиалиново капельной дистрофией, фокальный некроз, в просветах деструктивные некротизированные элементы эпителия. Расширение венозных сосудов в переходной зоне (рис 11,12).

У опытной группы на 7-сутки морфологические изменения усугублялись. Неравномерное истончение коркового слоя. Клубочки мелкие, капиллярная сеть видна нечетко, гипермезангиоцеллюлярность, приносящие и выносящие артериолы без патологий, резкое расширение пространства Боумена за счет розовой отечной массы. Интерстиций состоит из фибробластов, многочисленные очаги отложения фибрина, макрофаги/гистиоциты. Эпителий проксимальных и дистальных канальцев с выраженной гиалиново капельной дистрофией, поля некроза, в просветах деструктивные некротизированные элементы эпителия, эритроциты. Почечные столбы Бертена укорочены. Расширение венозных сосудов в переходной зоне с периваскулярными острыми геморрагиями (рис

13,14).

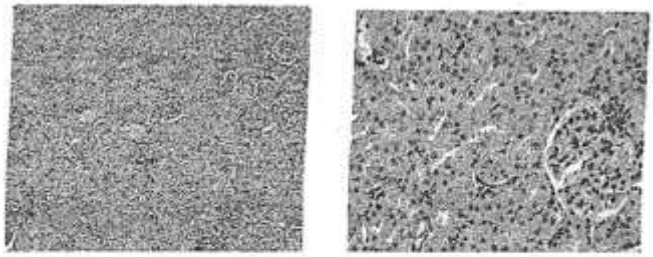


Рис.11, 12. Гистологическое исследование почки у крыс через 3-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

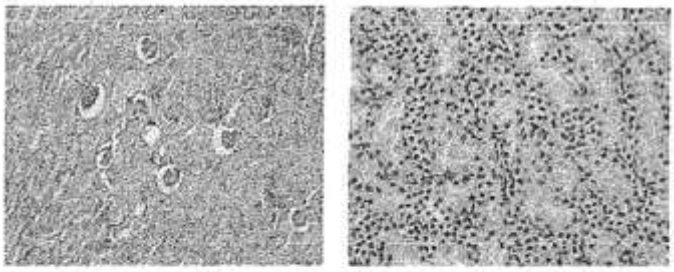


Рис.13, 14. Гистологическое исследование почки у крыс через 7-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологическое исследование селезёнки у интактных крыс показало,что гистоархитектоника сохранена, васкулярное дерево в пределах нормы, красная пульпа занимает более 70% паренхимы, в синусах большое количество эритроцитов и макрофагов, тяжи Бильрота тонкие, незаметные, субкапсулярно линейные агрегаты моноцитов. Нарушения ретикулярного каркаса красной пульпы не выявлено. Белая пульпа состоит из первичных и вторичных фолликулов, богата лимфоидными агрегатами. Мантийная и маргинальная зоны широкие, преимущественно во вторичных фолликулах. Перифолликулярная зона отчетливая (рис. 15,16).

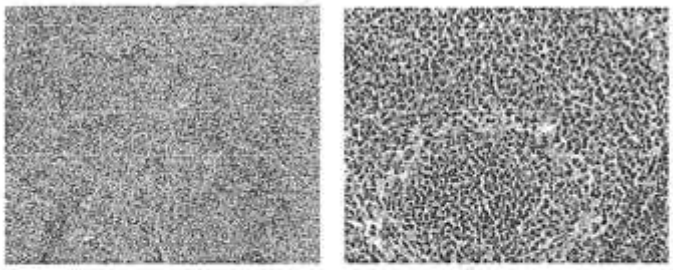


Рис.15, 16. Гистологическое исследование селезёнки у интактных крыс соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Морфологические изменения селезенки начинались с 3-х суток: гистоархитектоника сохранена, красная пульпа занимает более 80%, в синусах эритроцитов много, единичные вены среднего калибра дилатированы, полнокровны, тяжи Бильрота отечные, неравномерной ширины, количество макрофагов увеличено. Белая пульпа богата лимфоцитами, периартериолярная лимфатическая оболочка широкая, четко ограничена от красной пульпы, умеренное набухание, мантийная зона расширена, маргинальная зона рыхлая (рис 17,18).

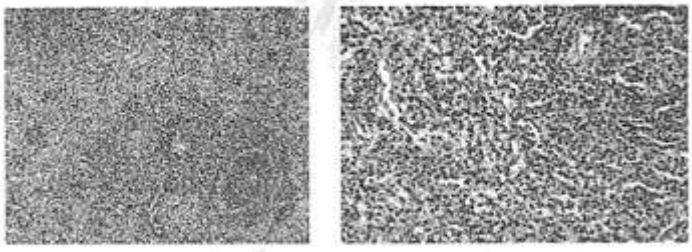


Рис.17, 18. Гистологическое исследование почки у крыс через 3-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Исследование селезенки на 7-е сутки эксперимента показало, что в синусах эритроцитов крайне много, средние и крупные венозные сосуды дилатированы, полнокровны, тяжи Бильрота отечные, широкие, многочисленные макрофаги, в том числе гемосидерофаги. Старые, подострые и острые очаги геморрагии. Пролиферация центробластов, мантийная зона расширена, маргинальная зона рыхлая (рис. 19,20).

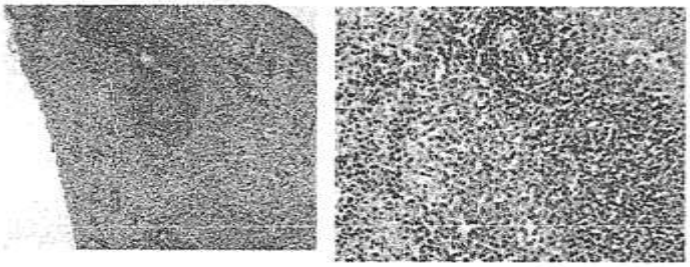


Рис. 19, 20. Гистологическое исследование почки у крыс через 3-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Анализ содержания МДА в гомогенатах печени и почек у ложнооперированной (контрольной) группы животных показал достоверное увеличение на 21,1 и 17,3 – через 1 сутки после проведения лапаратомии. Через 3 суток интенсификация ПОЛ сохранялась лишь в тканях почек (на 24,5 %), тогда как в остальных органах значения МДА приблизились к нормативным. Видимо, это было связано с влиянием оперативной травмы и наркоза, а также стресс реакции на повреждающие воздействия, так как они носили переходящий характер и к концу 3 суток приблизились к значениям интактных крыс. Следует сказать, что более длительное сохранение некоторой активизации ПОЛ в гомогенате почек, видимо, связано с более медленной экскрецией токсических метаболитов, образующихся стресс реакций.

Анализ уровня МДА в гомогенатах печени, почек и селезёнки у крыс с внепеченочным холестазом показал интенсификацию процессов ПОЛ в исследуемых тканях (табл.1).

таблица 1

Содержание МДА (нмоль/мг белка) в гомогенате тканей экспериментальных животных (M±m)

Группы и сроки исследования (сутки)	Печень	Почки	Поджелудочная железа	Тонкий кишечник
Контроль	0,104±0,005	0,098±0,004	0,055±0,003	0,038±0,002
Обтурация, через:				
1	0,166±0,005[а,б]	0,268±0,005[а,б]	0,161±0,012[а,б]	0,041±0,002
3	0,126±0,006[а]	0,115±0,003	0,076±0,004[а]	0,043±0,003
	0,280±0,013[а,б]	0,300±0,012[а,б]	0,052±0,002	0,081±0,005[а,б]
7	0,116±0,016	0,122±0,043	0,055±0,002	0,046±0,004
	0,228±0,008[а,б]	0,241±0,003[а,б]	0,106±0,005[а,б]	0,044±0,003
15	0,102±0,007	0,103±0,004	0,065±0,002[а]	0,041±0,002
	0,165±0,009[а,б]	0,218±0,008[а,б]	0,112±0,005[а,б]	0,035±0,002
	0,101±0,006	0,107±0,002[а]	0,056±0,002[а]	0,039±0,002

Примечание: 1. В числителе помещены показатели опытной группы, в знаменателе – контрольной.
2. Достоверное отличие (P<0,05); а – от интактной группы, б – от контрольной.

Однако степень их выраженности была различной в зависимости от ткани и срока исследования. Так, содержание МДА в печени статистически значимо возрастало на 30,5% уже через 1 сутки после воспроизведения модели внепеченочного холестаза относительно показателей контрольной группы. В дальнейшем интенсификация ПОЛ еще больше нарастала и изучаемый показатель возрос по сравнению со значениями предыдущего срока на 66,7%, особенно по отношению к значениям контрольной группы крыс на 141,6%.

Изменение уровня МДА в гомогенатах почек у крыс с обтурацией свидетельствует об интенсификации процессов свободнорадикального окисления. Однако в гомогенате тонкого кишечника в 1-е сутки повышения МДА не наблюдается. Видимо, это связано с отсутствием желчи, которая играет важную роль в переваривании и всасывании жиров и жирорастворимых соединений. В почках уровень МДА повышен во все сроки исследования.

Процессы свободнорадикального окисления липидов находятся под контролем системы антиоксидантной защиты, в которой важную роль играют СОД и каталаза. В гомогенате почек активность СОД повышается на 3-и и 15-е сутки обтурации и резко снижается на 7-е. Активность каталазы снижается, особенно на 15-е сутки эксперимента.

Таким образом, результаты нашего исследования

свидетельствуют о морфологических изменениях внутренних органов при развитии холестаза. При обтурации желчного протока наблюдаются системные нарушения внутренних органов. Они обусловлены как действием холемических токсинов, так и накоплением промежуточных метаболитов.

ВЫВОДЫ

1. Вовлечение в патологический процесс внутренних органов при частичной обтурации желчного протока является предпосылкой развития полиорганной недостаточности.

2. При экспериментальном частичном внепеченочном холестазе гистологические изменения печени усугубляются по мере длительности эксперимента.

3. При исследовании экспериментального частичного внепеченочного холестаза морфологические изменения более выражены на 7-е сутки, а изменения системы ПОЛ/АОЗ – на 15-е сутки эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимова Х.П., М.Б. Алибекова. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения. «Вестник экстренной медицины». – 2019. –Том 12. – №1
2. Григорьев Е.В., Д.Л. Шукевич, Г.П. Плотников, А.Н. Кудрявцев, А.С. Радивилко. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонификации. «Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова». – 2019. – №2
3. Мамонтов И.Н. и соавт. «Факторы риска развития острого билиарного панкреатита и его признаки при обструкции внепеченочных желчных протоков» // Клиническая хирургия. – 2019. –Том 86. – № 10 .
4. Марковец Н.И, М.А. Хлебин, С. М. Зиматкин «Морфофункциональные изменения в печени потомства крыс от самок с холестазом» Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – № 1. – С. 75-79
5. Sekas G. «A technique for creating partial obstruction of the common bile duct in the rat».// Lab Anim. –1990. – 24(3):284-7.

УДК 619:615.9:616-099

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО RHUS CORIARIA (доклинические исследования безопасности)

Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Тагайалиева Н.А., Выпова Н.Л., Аллаберганов Д.Ш., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.
Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Rutan preparatining surunkali zaharlash xususiyatlarini halqaro va mahalliy me'yoriy hujjatlarga muvofiq o'rganish.*

Materiallar va usullar. *Rutan prepartining surunkali zaharlash xususiyatlari tana vazni 180-200 g bo'lgan va jinsiy yetilgan zotsiz oq kalamushlar oshqozoniga 1 oy davomida har kuni 25, 50 va 100 mg/kg dozalarda yuborilib aniqlandi. Gematologik va biokimyoviy tadqiqotlar tajribaning 10, 30-kunlarida o'tkazildi, so'ngra bir oydan keyingi tiklanish davri ko'rsatkichlari nazorat qilib borildi. Tajriba oxirida hayvonlarning bir qismi so'yildi va patomorfologik tadqiqotlar uchun namunalar olindi. Qalinligi 5 mikron bo'lgan parafinli bo'laklardagi to'qimalar gematoksilin-eozin bilan bo'yaldi va ularning mikroskop tahlili o'tkazildi.*

Olingan natijalar. *Rutanning surunkali zaharlash xususiyatlari 25, 50, va 100 mg/kg dozalarda 1 oy davomida kalamushlarda o'rganildi va ushbu preparat qonning gematologik ko'rsatkichlariga, jigar va buyraklar faoliyatiga zaharli ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi. Ichki organlarning patomorfologik tadqiqotlari parenximatoz organlar to'qimalarida arterial to'lalikning rivojlanishi kuzatildi, bu esa o'z navbatida Rutanning hujayralarga antigipoksik ta'sirining kuchayishiga, shuningdek T-va B-maydonlarida proliferatsiyaning kuchayishiga, oshqozon ichak yo'llari shilliq qavatida joylashgan intraepitelial limfotsitlar sonining ortishiga va MALT-tuzilmalari giperplaziyasiga olib keladi.*

Xulosa. *Rutan preparatining viruslarga qarshi ta'siri bilan birgalikda aniqlangan boshqa ta'sirlari, bolalarda klinik sinovlar paytida kuzatilgan postkovid belgilarning sezilarli darajada kamayganligi bilan ($r<0,05$) tushuntiriladi. Rutanning postkovid sindromini korrektsiyalashdagi ta'sir mexanizmlarini to'liq ochib berish uchun batafsilroq tadqiqotlar zarur bo'lib, bunda asosiy strategiya Rutanning immunotrop va antigipoksant xususiyatlarining molekulyar mexanizmlarini o'rganishdir.*

Kalit so'zlar: *tanninli Totim Rhus coriaria L., Rutan, surunkali zaharlash.*

SUMMARY

Objective. *The study of chronic toxicity of the drug Rutan according to international and local regulatory documents.*

Material and research methods. *Determination of chronic toxicity of the drug Rutan was carried out on mature outbred rats weighing 180-200g daily intragastrically at a dose of 25, 50 and 100 mg/kg for 1 month. Hematological and biochemical studies were carried out on the 10th, 30th day of the experiment with subsequent monitoring of indicators after one month of the recovery period. At the end of the experiment, some of the animals were killed by decapitation and the material was taken for pathomorphological studies. Paraffin sections 5 μm thick were stained with hematoxylin-eosin and analyzed under a microscope.*

Results. *The study of chronic toxicity of Rutan at doses of 25, 50, 100 mg/kg for 1 month in rats showed no toxic effect on hematological blood parameters, liver and kidney function. Pathological studies of internal organs revealed the development of arterial fullness in the tissues of parenchymal organs, which, in turn, leads to an increase in the antihypoxic effect of Rutan on cells, as well as an increase in proliferation in the T- and B-zones, an increase in the number of intraepithelial lymphocytes located in the gastric mucosa. -intestinal tract and hyperplasia of MALT structures.*

Conclusion. *The revealed effects of the drug Rutan, along with its antiviral effect, explain the significant decrease ($p<0.05$) in the frequency of post-COVID manifestations revealed during clinical trials in children. To fully reveal the mechanisms of Rutan's effectiveness for the correction of post-covid syndrome, more detailed studies are needed, the main strategy is to study the molecular mechanisms of the immunotropic and antihypoxant properties of Rutan.*

Keywords: *tannic sumac Rhus coriaria L., Rutan, chronic toxicity.*

По состоянию на 1 января 2023 г. в ВОЗ было зарегистрировано более 656 миллионов подтвержденных случаев заболевания и более 6,6 миллиона смертей, связанных с COVID-19. Согласно данным, полученным в результате мониторинга, положительных результатов тестов, госпитализаций и посещений отделений неотложной помощи, число инфекций имеет тенденцию к росту. Положительный результат теста в июле 2023 года вырос до 7,6%, достигнув уровня, который в последний раз наблюдался в ноябре 2021

года. Большинство людей, заболевших коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19), выздоравливают в течение нескольких недель. Но у некоторых людей – даже у тех, у кого была легкая форма болезни – могут быть симптомы, которые сохраняются долгое время после этого. Эти продолжающиеся проблемы со здоровьем называют пост-COVID-19 синдромом или длительным COVID-19. Синдром пост-COVID-19 включает в себя множество новых, возвращающихся или продолжающихся симптомов, которые люди испытывают иногда более чем через четыре недели после заражения COVID-19. У некоторых людей синдром пост-COVID-19 длится месяцы или годы или вызывает инвалидность. Исследования показывают, что в период от одного месяца до одного года после заражения COVID-19 каждый пятый человек в возрасте от 18 до 64 лет имеет по крайней мере одно заболевание, которое может быть связано с COVID-19. Среди людей в возрасте 65 лет и старше каждый четвертый имеет хотя бы одно заболевание, которое может быть связано с COVID-19 [11].

В настоящее время, как и в начале пандемии, исследователи изучают методы лечения COVID-19, разрабатывая вакцины и новые лекарства, а также тестируя существующие лекарства. Лекарства, одобренные регулирующими органами в разных странах для других целей, переориентируются на лечение COVID-19. Терапевтическое перепрофилирование (т.е. перепозиционирование) – это ускоренная стратегия разработки лекарств, направленная на повторное использование терапевтических средств для новых медицинских показаний.

Ряд доклинических и клинических испытаний in vitro продемонстрировали эффективность известных перепрофилированных препаратов против COVID: противомалярийные препараты (гидроксихлорохин или хлорохин); ингибиторы протеазы вирусов (лопинавир/ритонавир, дарунавир, данопревир); иммуномодуляторы: глюкокортикостероиды, моноклональные антитела, блокирующие эффекты интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), и ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб, руксолитиниб); ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы (фавипиравир, ремдесивир); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и др. Для многих этих препаратов показана высокая токсичность и наличие противопоказаний [5].

Одними из первых в качестве неотложной клинической контрмеры против SARS-CoV-2 были рекомендованы ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) лопинавир/ритонавир (LPV/r, продаваемые как Kaletra®) производства AbbVie). Во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 г. было показано, что комбинация лопинавира в сочетании с ритонавиром снижает общую смертность и время интубации [5]. Лопинавир с высокой специфичностью ингибирует протеазы ВИЧ-1. Из-за низкой биодоступности лопинавира при пероральном приеме и обширной биотрансформации он смешивается с ритонавиром для усиления его воздействия. Ритонавир является мощным ингибитором ферментов, ответственных за метаболизм лопинавира, и его совместное введение «увеличивает» воздействие лопинавира и улучшает противовирусную активность. Лопинавир и ритонавир являются ингибиторами протеазы и могут ингибировать действие 3CLpro, тем самым нарушая процесс репликации вируса и его высвобождения из клеток-хозяев, однако обладают рядом побочных эффектов, что затрудняет их применение [9].

Ремдесивир стал первым доступным терапевтическим препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для клинического применения при лечении госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 [3, 6]. Однако на сегодняшний день клинические испытания показали неоднозначные результаты в отношении его клинических преимуществ, осложненные многочисленными побочными эффектами [10].

Проведенные клинические нерандомизированные исследования Фавипиравира также позволили ВОЗ включить препарат в перечень препаратов для терапии больных [8]. Однако фавипиравир обладает как эмбриотоксическим, так и тератогенным действием, поэтому его следует назначать с осторожностью. Из-за его тератогенного потенциала широкое использование фавипиравира для лечения или профилактики COVID-19 все еще обсуждается и нуждается в дальнейшей оценке [7].

4 ноября 2021 г. Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (MHRA) одобрило препарат молнупиравир – первый в мире пероральный препарат против COVID-19, для лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [12]. Молнупиравир, торговое название Lagevrio, был разрешен к применению в США 23 декабря 2021 года. Как пролекарство аналога нуклеозида, молнупиравир оказывает противовирусное действие, вызывая летальные мутации во время синтеза вирусной РНК. Однако из-за общего промежуточного соединения рибозодифосфата, общего для предшественников РНК и ДНК, препарат обладает потенциальным токсическим риском для хозяина. Низкая клиническая эффективность и возможные мутагенные эффекты молнупиравира ограничивают его широкое клиническое применение.

1 марта 2021 г. Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан к широкому применению для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19 разрешен противовирусный препарат Рутан (Рег. удостоверение №DV/M 03750/03/21 от 01.03.2021г.), ранее разрешенный к применению для лечения вирусов гриппа A-H3N2 и H1N1, грип-

па В (рег. удостоверение №DV/M 00339/09/15 от 01.09.2015г.). Препарат Рутан эффективно ингибирует две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-CoV-2: 3CLpro и РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса [2]. Преимуществом данного препарата является его пероральная форма и, следовательно, возможность его применения в домашних условиях. Дополнительными проведенными клиническими исследованиями было установлено, что применение препарата Рутан у пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы характеризуется отсутствием побочных действий, хорошей переносимостью и безвредностью для организма и оказывает выраженный клинический и значимый противовирусный эффект, а частота постковидных проявлений регистрируется значительно реже, чем у пациентов контрольной группы [1].

Для доказательства безопасности применения препарата при длительном применении, было проведено изучение хронической токсичности препарата Рутан согласно международным и местным регуляторным документам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Субстанция препарата Рутан представляет собой лиофилизированный порошок белого цвета с сероватым оттенком.

Определение хронической токсичности препарата Рутан проводили на половозрелых беспородных крысах массой 180-200 г. Животные находились в стандартных условиях в свободном доступе к корму и воде. Манипуляции с лабораторными животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [4]. Использовано 20 крыс по 5 в группе, 1-3 группы получали Рутан ежедневно внутрижелудочно в дозе 25, 50 и 100 мг/кг в течение 1 месяца. Контрольные животные получали воду. Состояние животных оценивали по следующим показателям: 1) параметры периферической крови (содержание гемоглобина, г/л; число эритроцитов,1012/л; ретикулоцитов,0/оо; тромбоцитов,109/л; лейкоцитов,109/л); 2) функция печени (содержание глюкозы, общего белка, аланин - и аспартат - аминотрансфераз АлАТ и АсАТ, мочевины) в сыворотке крови (определяли с помощью тест наборов фирмы «Cypress Diagnostics» (Belgium) на биохимическом анализаторе RT-1904C (Rayto, Китай); 3) функция почек (диурез с водной нагрузкой (5% от массы тела) за 4 часа (в % от введенной жидкости), кислотность мочи (pH), удельный вес мочи, содержание уробилиногена, глюкозы, билурибина, кетонов, крови, белка, нитритов, лейкоцитов в моче (качественные реакции) с помощью «Мочевых Полосок URINE-10» («Cypress Diagnostics», Belgium).

Гематологические и биохимические исследования проводили на 10-е, 30-е сутки эксперимента с последующим контролем показателей после одного месяца восстановительного периода. В эти же самые сроки животных взвешивали. В конце эксперимента часть животных забивали декапитацией и забирали материал для патоморфологических исследований. Для этого кусочки органов помещены в 12% раствор нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 5мкм окрашивали гематоксилин-эозином и анализировали под микроскопом. Часть животных оставляли для изучения процесса восстановления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение хронической токсичности препарата Рутан у крыс в исследованных дозах 25, 50 и 100 мг/кг в опытном периоде показало отсутствие отклонений от нормы в общем состоянии и поведении. Подопытные крысы хорошо переносили введение препарата: поведение было в норме, шерсть гладкая, блестящая, признаков воспаления глаз и ушей не наблюдали, дыхание спокойное, цвет мочи в норме, экскрет оформлен. Ни в опытах, ни в контрольных группах гибели животных не наблюдали. Отмечена положительная тенденция роста массы тела во время проведения эксперимента и к моменту его окончания. Взвешивание внутренних органов относительно веса животных не выявило существенных различий между контрольными и подопытными животными.

На 10 и 30 день эксперимента показатели периферической крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) находились в пределах физиологических норм (табл. 1), лейкоцитарная формула без патологических изменений. Изученные биохимические показатели крови опытных крыс не отличались от контрольных значений (табл. 2). Анализ мочи показал тенденцию к увеличению диуреза под действием Рутана, особенно через 1 месяц введения – на 26-34%, но без значимых различий (табл.2). Остальные изученные качественные показатели мочи (кислотность мочи (pH), удельный вес, содержание уробилиногена, глюкозы, билурибина, кетонов, крови, белка, нитритов, лейкоцитов) оставались в пределах контрольных значений.

При макроскопическом исследовании выявлено правильное расположение внутренних органов крыс, свободной жидкости в плевральной и брюшной полостях нет. Слизистая оболочка полости рта чистая, влажная, розового цвета; отёка, кровоизлияния, дефектов не обнаружено. Ткани лёгких, желудка и кишечника характерного цвета, без признаков отёка, кровоизлияний и изъязвлений. Тимус, почки и надпочечники без изменений.

Таблица 1

Показатели состава периферической крови крыс через 10 дней и 1 месяц введения препарата Рутан (n=5; M±m)

Показатели		контроль	25 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
		Через 10 дней			
Гемоглобин, г/л		130,5±4,5	140,0±2,5	140,0±3,3	142,0±3.5
Эритроциты, 1012/л		4,9±0,5	5,2±0,5	5.1±0,5	5,7±0,6
Ретикулоциты, ‰		4,6±0,5	4,6±0,4	4,4±0,4	4,7±0,5
Тромбоциты, 109/л		725,0±17,0	700,0±18,0	705,0±20,0	750,0±19,0
Лейкоциты, 109/л		10,2±0,9	10,1±1,0	12,3±1,1	11,2±1,2
Нейтрофилы:	Палочкоядерные, %	2,0±0,2	2,0±0,2	2,1±0,2	2.3±0,2
	Сегментоядерные,%	25,0±2,2	26,0±2,3	24,1±2,1	24,5±2,2
	Эозинофилы, %	3, 5±0,3	3,7±0,4	3,6±0,4	3,0±0,3
	моноциты, %	3,0±0,3	3,2±0,3	3,0±0,3	3,3±0,3
	лимфоциты, %	66,5±4,5	65,8±4,0	67,3±4,0	66,9±4.2
		Через 30 дней			
Гемоглобин, г/л		136,6±4,8	142,0±5,0	141,6±4,4	140,5±4,5
Эритроциты, 1012/л		5,0±0,5	6,4±0,6	6,2±0,6	5,3±0,5
Ретикулоциты, ‰		4,5±0,4	5,5±0,5	6,0±0,6	5,0±0,5
Тромбоциты, 109/л		735,0±15,0	715,0±17,0	730,0±15,0	745,0±17,0
Лейкоциты, 109/л		11.% ±1,5	10,6±1,0	10,4±1,3	11,5±1,5
Нейтрофилы:	Палочкоядерные, %	2,0±0,2	2,0±0,2	2,3±0,2	2,10,2
	Сегментоядерные,%	24,6±2,2	24,0±2,1	24,7±2,2	24,52,2
	Эозинофилы, %	3,7±0,4	3,5±0,3	3,2±0,3	3,00,3
	моноциты, %	3,1±0,3	3,0±0,3	3,3±0,3	3,00,3
	лимфоциты, %	66,6±4,5	67,5±4,7	66,5±4,5	67,44,4

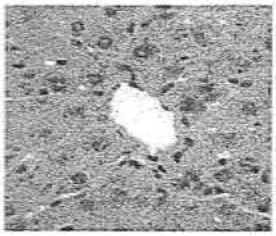
Таблица 2

Влияние препарата Рутан на некоторые показатели функций печени и диурез у крыс (M±m; n=5)

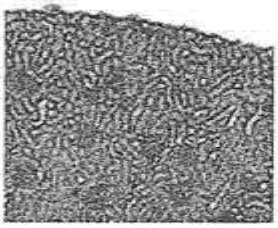
Дозы мг/кг	Общий белок, г/л	АлАТ ммоль/л	АсАТ ммоль/л	Глюкоза ммоль/л	Мочевина ммоль/л	Диурез за 4 часа, %
	Через 10 дней					
конт.	80±7,6	0,5±0,05	0,55±0,05	6,7±0,6	5,8±0,5	94±10,0
25	80±7,6	0,55±0,04	0,65±0,06	6,5±0,6	4,8±0,4	84±10,0
50	95±10,0	0,57±0,04	0,0±0,05	6,0±0,6	5,0±0,4	90±10,0
100	98±10,0	0,6±0,05	0,65±0,06	5,7±0,6	4,8±0,4	114±10,0
	Через 30 дней					
конт.	75±7,0	0,6±0,05	0,63±0,04	6,7±0,8	5,4±0,5	94±10,0
25	70±7,0	0,3±0,03	0,6±0,05	7,7±0,8	5,6±0,6	128±13,0
50	93±10,0	0,4±0,02	0,5±0,04	6,2±0,6	5,0±0,5	120±12,0
100	85±8,6	0,5±0,05	0,6±0,04	5,8±0,6	6,6±0,9	100±10,0

Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс при внутрижелудочном хроническом введении препарата Рутан в исследуемых дозах 25, 50 и 100 мг/кг проводили для выявления морфологических изменений, возникающих в органах и тканях крыс под воздействием Рутана. В группе контрольных животных гистоархитектоника всех органов оставалась неизменной, дистрофические и некротические изменения стромальных структур практически не выявлялись (рис. 1).

При введении Рутана в дозе 25 мг/кг гистоархитектоника всех органов оставалась неизменной, дистрофические и некротические изменения стромальных структур практически не выявлялись (рис. 2). Гистологические исследования показали, что пролиферативная активность макро- и микролимфоцитов в большинстве иммунных органов, в том числе в коре тимуса, повышалась на 5-7% по сравнению с корой тимуса в контрольной группе. В перилобулярных гепатоцитах печени обнаружены клетки с одноклеточной гидропической дистрофией. Отражается относительное увеличение макрофагов в альвеолярных стенках легких. Структура сердечной ткани практически не изменена. Гистотопографическое расположение клеток не изменено. В почках структура эпителиальных клеток не изменена, гистоархитектоника не изменена, выявляются клетки с очаговой гиалиново-капельной дистрофией. Гистотопография большинства желез желудочно-кишечного тракта остается неизменной. Текстура слизистой и подслизистой оболочек без изменений.



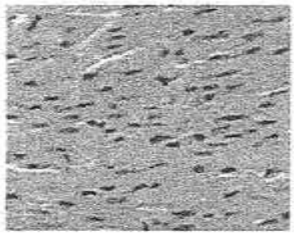
Печень. Ув. 10×40. В ткани печени определяется классическая дольчатая структура. Центральные вены четко выражены. Большинство гепатоцитов имеют одинаковую структуру. Окружность триад в норме.



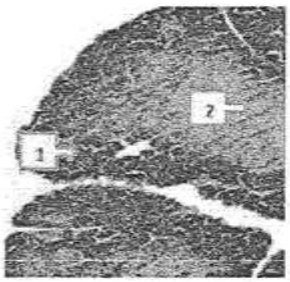
Почки. Ув. 4×10. Почечная ткань обычной формы. Эпителий проксимального канала одинаковой формы с однородной цитоплазмой. Признаки полнокровия в перинаналикулярных сосудах не определяются.



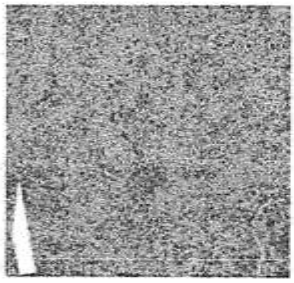
Легкие. Ув. 4×10. Альвеолярные полости легочной ткани имеют одинаковый размер. Субвисцеральные альвеолярные полости выглядят нормально. Строение бронхов и стволов легких правильное



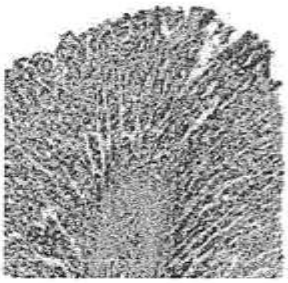
Сердце. Ув. 40×10. Одинаковое строение кардиомиоцитов сохраняется. Промежуточные полости не расширены



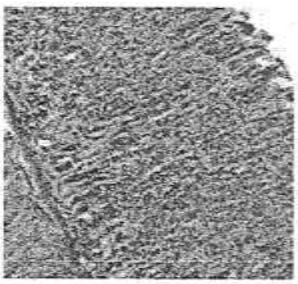
Тимус. Ув. 4×10. Дольчатая структура сохранена, четко определяются корковый (1) и мозговой (2) слои



Селезенка. Ув. 40×10. Субкапсулярные лимфоидные фолликулы полностью сформированы. Траектория пульпарных артерий (1) четко выражена. Границы центральной артерии и красной пульпы четко очерчены

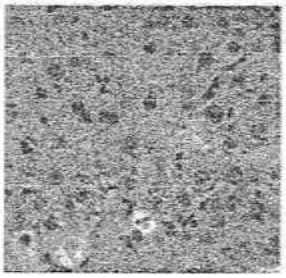


Тостый кишечник. Ув. 10×10. Гистотопография большинства желез остается неизменной. Текстура слизистой и подслизистой оболочек без изменений. Структура мышечных слоев одинаковая.

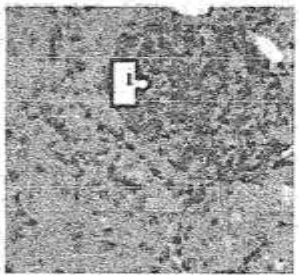


Желудок. Ув. 40×10. Четко выражены границы слизистой и подслизистой оболочек, мышечной и серозной оболочек. Крипты ворсинок и фундальных желез расположены равномерно.

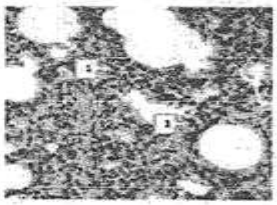
Рис. 1. Патоморфилогические исследования внутренних органов контрольных животных. Крысы, хроническое внутрижелудочное введение воды в течение 1 месяца. Окраска гематоксилин-эозином.



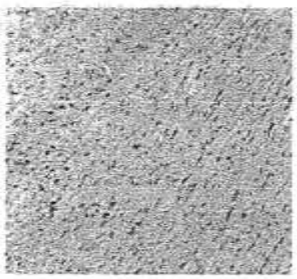
Печень. Ув. 40×10. Классическая дольчатая структура сохраняется



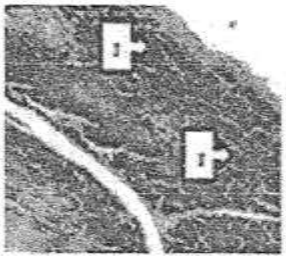
Почки. Ув. 20×10. Отмечается некоторое полнокровие в сосудах клубочков.



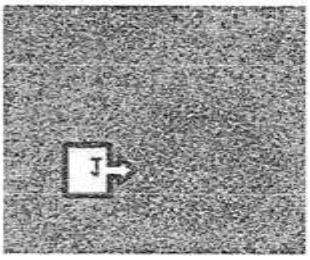
Легкие. Ув. 40×10. Отмечается некоторое утолщение стенок альвеолярных стенок



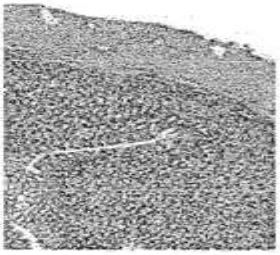
Сердце. Ув. 4×10. Гистоархитектоника сохранена. Без изменений



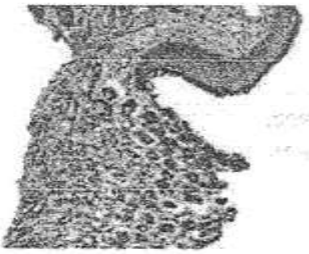
Тимус. Ув. 4×10. Отмечается увеличение коркового слоя



Селезенка. Ув. 20×10. Отмечается выраженная гиперплазия в лимфоидных фолликулах



Тостый кишечник Ув. 20×10. Текстура слизистой и подслизистой оболочек без изменений.



Желудок. Ув. 20×10. Гистоархитектоника сохранена.

Рис. 2. Патоморфилогические исследования внутренних органов при хроническом внутрижелудочном введении Рутана крысам в дозах 25 мг/кг в течение 1 месяца. Окраска гематоксилин-эозином.

При введении Рутана в дозе 50 мг/кг большинство изменений проявлялось в виде расширения зрелых сосудов и повышения пролиферативной активности Т- и В-полей в иммунокомпетентных органах на 10-15% (рис. 3). В частности, это проявлялось утолщением участков корковой части, формирующейся в тимусе, и образованием телец Гассаля. Выявлено сужение мозгового слоя и пролиферация лимфоцитов, образование зрелых лимфоцитов и эпителиоидных клеток вокруг посткапиллярных венул. Гомогенное окрашивание базофилов в цитоплазме эпителиальных клеток в печени, почках и легких проявлялось проявлением слабовыраженных дистрофических изменений в большинстве клеток (слабообразованные гиалиновые капли и гидропическая дистрофия в гепатоцитах, встреча единичных клеток со слабо сформированными гиалиновыми каплями и очаговыми гидропическая дистрофия в почечных канальцах). Выявлено развитие полнокровия в сетях мелкого калибра коронарных сосудов, а также в слизистых оболочках желудка и толстой кишки и сохранность целостности мукоцитов на поверхностях слизистой оболочки. Было обнаружено, что лимфоидные фолликулы в селезенке быстро развиваются и пролиферация клеток Т-поля, и В-поля, а стимуляция Т-поля вокруг центральной артерии нарастает больше, чем обычно. Разная степень полноты вен пульпы свидетельствует о быстром формировании ретикулоэндотелиальной системы.

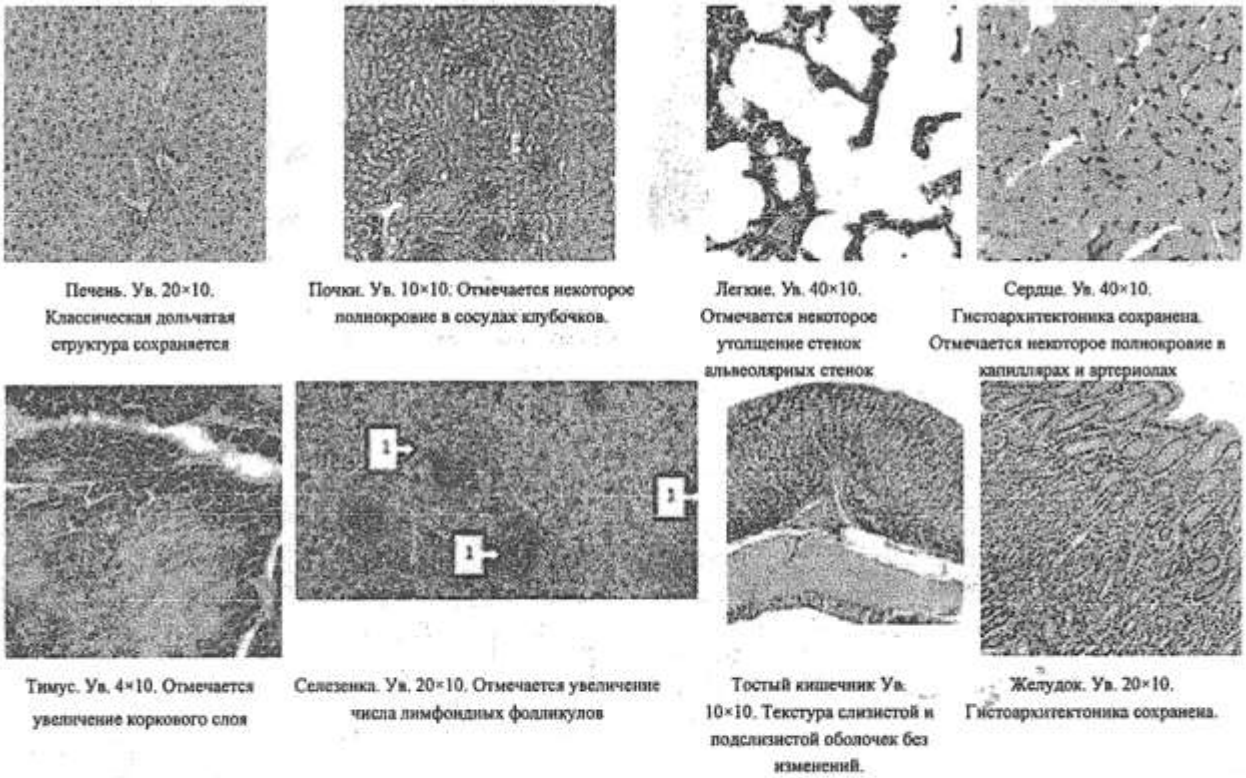
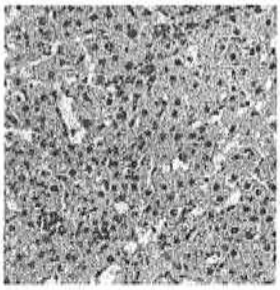


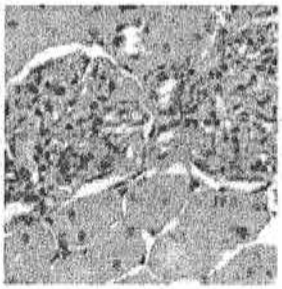
Рис. 3. Патоморфилогические исследования внутренних органов при хроническом внутрижелудочном введении Рутана крысам в дозах 50 мг/кг в течение 1 месяца. Окраска гематоксилин-эозином.

При введении Рутана в дозе 100 мг/кг патоморфологические изменения в паренхиматозных органах проявлялись в виде полнокровия в сосудах разного калибра, артериальных и венозных (рис. 4). В частности, в единичных гепатоцитах выявлены крупные и мелкие жировые дистрофические изменения в перилобулярных и очаговых центролобулярных гепатоцитах в ткани печени. В отдельных участках выявлены гепатоциты с одноклеточной гидропической дистрофией. Вокруг этих гепатоцитов обнаружена миграция клеток Купфера. В почках определяли дистрофически измененный эпителий проксимальных канальцев с очаговыми гиалиновыми каплями и гидропической дистрофией. Эти изменения в основном обратимы, и клинически явных изменений не наблюдается. В ткани сердца установлено, что в мелких ветвях сети коронарных сосудов антигипоксический и метаболический процесс клеток проявлялся за счет артериальной гиперемии. Установлено, что эти изменения проявляются четкими границами ядер кардиомиоцитов, однородной консистенцией и гомогенным окрашиванием цитоплазмы. В легких альвеолярные структуры имеют одинаковую ширину и одинаковую наполненность сосудов альвеолярной стенки. Утолщение коркового слоя в ткани тимуса до 15% по сравнению с нормальной структурой, быстрое развитие телец Гассаля, расширение посткапиллярных венул, усиление миграции лимфоцитов, увеличение лимфоидных фолликулов в ткани селезенки проявляются расширением Т и В-областей. Установлено, что

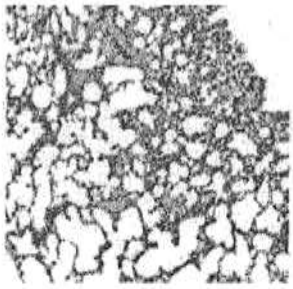
пролиферативная активность лимфоцитов в структуре MALT желудочно-кишечного тракта повышена по сравнению с нормальной структурой.



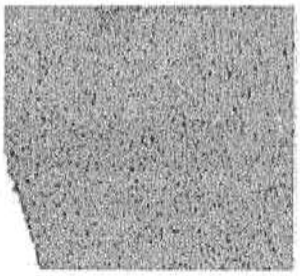
Печень. Ув. 40×10. Классическая дольчатая структура сохраняется. Определяются зоны миграции Купферовских клеток вокруг единично измененных гепатоцитов с гидропичной дистрофией



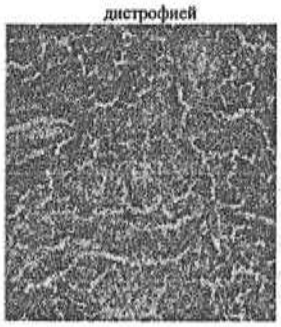
Почки. Ув. 10×10. Отмечается некоторое полнокровие в сосудах клубочков.



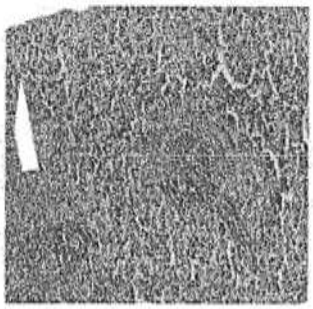
Легкие. Ув. 10×10. Отмечается утолщение стенок альвеолярных стенок



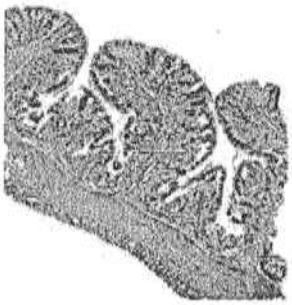
Сердце. Ув. 40×10. Гистоархитектоника сохранена. Отмечается полнокровие в артериальных сосудах разного калибра



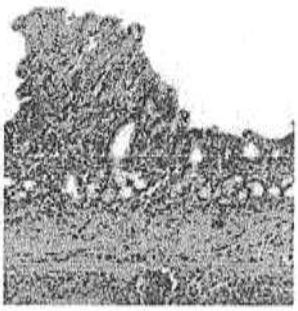
Тимус. Ув. 40×10. Отмечается уменьшение мозгового и увеличение коркового слоя. Определяется формирование телец Гассаля. Расширение посткапиллярных венул свидетельствует об усилении миграции созревших Т-лимфоцитов в кровеносное русло.



Селезенка. Ув. 40×10. Отмечается увеличение числа лимфоидных фолликулов. В зонах расширенных центральных артерий определяется увеличение Т-зон. Пульпальные вены расширены.



Тостый кишечник Ув. 10×10. Текстура слизистой и подслизистой оболочек без изменений. Отмечается утолщение MALT структур в собственной пластинке слизистого слоя.



Желудок. Ув. 20×10. Гистоархитектоника сохранена.

Рис. 4. Патоморфилогические исследования внутренних органов при хроническом внутрижелудочном введении Рутана крысам в дозах 100 мг/кг в течение 1 месяца. Окраска гематоксилин-эозином.

Следует отметить, что при хроническом внутрижелудочном введении Рутана крысам в дозах 25, 50 и 100 мг/кг в основном определяется полнокровие артериальных сосудов паренхиматозных органов, что может проявиться антикипоксическим эффектом в клетках органов. Также обращает внимание усиление пролиферации в Т- и В-зонах иммунокомпетентных органов.

Определение терапевтической дозы Рутана для клинических испытаний фазы I (эквивалентная доза для человека – ЭДЧ) (first-in-human, FIH) провели исходя из эффективной дозы Рутана в ходе доклинических исследований на животных: 25 мг/кг для крыс. Межвидовой перенос доз проводили с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела между лабораторными животными и человеком согласно [US FDA]: для человека среднего веса Кп=37, для крыс Кп=6, тогда:

ЭДЧ= 25 мг/кг *6/37 = 4 мг/кг.

Для человека среднего веса суточная доза определяется как 200-250 мг в сутки.

Таким образом, в ходе проведенных исследований, согласно международным регламентирующим документам, доказана безопасность применения Рутана в исследованных дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хроническом внутрижелудочном введении Рутана крысам в дозах 25, 50, 100 мг/кг в течение 1 месяца показано отсутствие токсического влияния на гематологические показатели крови, функцию печени и почек. Патоморфологические исследования внутренних органов выявили развитие артериальной полноты в тканях паренхиматозных органов, что, в свою очередь, приводит к усилению антигипоксического эффекта в клетках, а также усиление пролиферации в Т- и В-зонах, увеличению числа интраэпителиальных лимфоцитов, расположенных в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и гиперплазии MALT-структур.

Эти дополнительные эффекты препарата Рутан

наряду с его противовирусным действием объясняют выявленное в ходе клинических испытаний у детей значительное снижение ($p<0.05$) частоты постковидных проявлений [1]. Для полного раскрытия механизмов эффективности Рутана для коррекции постковидного синдрома необходимо проведение более детальных исследований, основной стратегией выбрано изучение молекулярных механизмов иммунотропных и антигипоксантных свойств Рутана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Байназаров М.М. Оценка эффективности препарата Рутан в комплексной терапии COVID-19 и постковидных состояний у детей. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – №4.1 (138) – 39-45.
2. Салихов Ш.И., Ajiaikebaier AISA, Jingshan SHEN, Yechun XU, Huaqiang XU, Gengfu XIAO, Xiangrui JIANG, Leike ZHANG, Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Мирзаахмедов Ш.Я., Абдулладжанова Н.Г., Бердиев Н.Ш. Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов. Патент IAP 06574 от 21.09.2021 г.
3. Al-Abdouh A., Bizanti A., Barbarawi M., Jabri A., Kumar A., Fashanu O., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Contemp Clin Trials – 2021. – P. 101.
4. European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. September 22, 2010. Official Journal of the European Union, L 276/33- L276/79.
5. Fragkou P.C., Belhadi D., Peiffer-Smadja N., Moschopoulos C.D., Lescure F.X., Janocha H., Tsiodras S. (2020). Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. // Clinical Microbiology and Infection – 2020. – 26(8). – P. 988-998
6. Olender S.A., Perez K.K., Go A.S., Balani B., Price-Haywood E.G., Shah N.S., et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care // Clin Infect Dis – 2021. – 73(11). – Pp. e4166-e4174
7. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // J Virus Erad. – 2020. – 6 – Pp. 45-51
8. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. // Int J Infect Dis. – 2021. – V. 103. – Pp. 62-71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
9. Uzunova K., Filipova E., Pavlova V., and Vekovb T. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. //Biomed Pharmacother. – 2020. – V.131. – Pp. 110668. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110668
10. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y., Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. – 2020. – V.395. – Pp. 1569-1578
11. WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf.
12. https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra

УДК 616.681-02:616.34-007.43-089

ЭРКАК КАЛАМУШЛАР УРУҒДОНИГА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ТАЪСИРИ МАВЖУД ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ ТАЪСИРИ

Ёдгоров И.Ф., Баймурадов Р.Р.
Бухоро давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

В статье описаны результаты воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов, дексаметазона и гидроксихлорохина на семенники крыс-самцов.

***Цель исследования.** Исследование влияния противовоспалительных препаратов на семенники белых крыс-самцов.*

***Материал и методы.** Крысам опытной группы вводили препараты в следующих количествах: парацетамол 94,1 мг/кг + аспирин 31,3 мг/кг + ибупрофен 37,6 мг/кг + дексаметазон 0,6 мг/кг + гидроксихлорохин сульфат 40,7 мг/кг. Эти препараты вводили внутрижелудочно через зонд в виде раствора в экспериментальной группе в течение 10 дней.*

***Полученные результаты.** Установлено, что миоидные клетки на наружной поверхности базального слоя извитых канальцев яичек истончаются, уменьшаются их размеры, уменьшается количество клеток Сертоли расположенных на внутренней поверхности канальцев, клетки Сертоли мигрируют в парабазальные области, сперматогенные клетки частично мигрировали с поверхности базального слоя и их количество резко уменьшалось.*

***Ключевые слова:** яички, противовоспалительные препараты, морфологический анализ.*

SUMMARY

The article describes the results of the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs, dexamethasone and hydroxychloroquine on the testes of male rats.

***The aim of the study.** Study of the effect of anti-inflammatory drugs on the testes of white male rats.*

***Material and methods.** The rats of the experimental group were administered drugs in the following quantities: paracetamol 94.1 mg/kg + aspirin 31.3 mg/kg + ibuprofen 37.6 mg/kg + dexamethasone 0.6 mg/kg + hydroxychloroquine sulfate 40.7 mg/kg. These drugs were administered intragastrically through a tube in the form of a solution in the experimental group for 10 days.*

***Results.** It has been established that myoid cells on the outer surface of the basal layer of convoluted tubules of the testicles become thinner, their size decreases, the number of Sertoli cells located on the inner surface of the tubules decreases, Sertoli cells migrate to the parabasal areas, spermatogenic cells partially migrated from the surface of the basal layer and their number sharply decreased.*

***Keywords:** testicles, anti-inflammatory drugs, morphological analysis.*

Бутун дунёни ларзага солган Covid-19 пандемияси тиббиёт ходимлари учун ҳақиқий синов бўлди. Тезкор тарқалиш, номаълум хусусиятлар ва асоратлар ушбу вирусли касалликни даволашда соғлиқни сақлаш ходимлари учун қийинчилик туғдирди. Тез авж олиш даврида вирусни тавсифлаш ва вакциналарни ишлаб чиқиш учун барча ҳаракатлар амалга оширилди. Вируснинг репродуктив тизимга мумкин бўлган салбий таъсири эътибордан четда қолди, чунки илмий ҳамжамият касаллик пайдо бўлиши биланоқ уни назорат қилиш воситаларини излаш билан банд эди. ACE2, вируснинг "хўжайин" ҳужайраларига киришининг асосий рецепторлари мояк ҳужайраларида ҳам юқори даражада ифодаланади [2, 3]. Шунингдек, бир нечта вафот этган беморларда орхитнинг кузатилиши ва касалланган эркакларнинг уруғ суюқлигида вируснинг аниқланиши вируснинг эркаклар репродуктив тизимига таъсири мавжудлигини кўрсатди [1, 5, 8]. Ушбу ҳолатда ҳали клиник кўрсатмалар чиқишидан олдин касалликни даволаш учун турли ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари назоратсиз қўлланилди. Бундан ташқари дексаметазон ва гидроксихлорохин сульфат сақлаган дори воситалари қўлланмалар асосида турли дозаларда беморларни даволаш учун ишлатилди. Натижада яллиғланишга қарши таъсири мавжуд дори воситаларининг полипрагмазияси юзага келди десак муболағадан холи бўлмайди. Гидроксихлорохин сульфат тестостерон секрециясини прогрессив тарзда сусайтиради, даволаниш муддати қанча кўп бўлса, сперматозоидлар сони ҳам шунча камаяди, абнормал шаклли сперматозоидлар фоизи ортади, мояклар ва бошқа жинсий аъзолар (эпидидимис, қон томирлари, уруғ пуфаклари ва простата бези) вазни камаяди, бу аномалиялар, дори тўхтатилгандан кейин ҳам нормал назорат кўрсаткичларига қайтмайди [4]. Баъзи тадқиқотлар эса акс таъсир йўқлигини кўрсатмоқда [7]. Натижада, мавжуд маълумотлар уруғдонларга салбий таъсир кўрсатадиган омиллар тўлиқ ўрганилмаганлигини ва тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини билдирмоқда [6, 9].

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Яллиғланишга қарши таъсирга эга дори препаратларининг оқ зотсиз эркак каламушлар уруғдонига

таъсирини ўрганиш.

ТАДҚИҚОТ МТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИ

Тажрибани ўтказиш учун меъёрий виварий шароитларида сақланилган 3 ойлик оқ зотсиз эркак каламушлар танлаб олинди. Улар тажриба ўтказилишидан олдин 2 ҳафталик карантинга олинди ва турли соматик, юқумли касалликлар истисно қилингандан сўнг бошқа хоналарга ўтказилди. Тажриба гуруҳидаги каламушларга дори воситалари қуйидаги миқдорларда юборилди: парацетамол 94,1 мг/кг + аспирин 31,3 мг/кг + ибупрофен 37,6 мг/кг + дексаметазон 0,6 мг/кг + гидроксихлорохин сульфат 40,7 мг/кг. Ушбу дори воситалари ҳар бир тажриба гуруҳига 10 кун давомида эритма ҳолида зонд орқали ошқозон ичига юборилди. Назорат гуруҳига эса дори воситалари ўрнига 0,5 мл дистилланган сув ошқозон ичига юборилди.

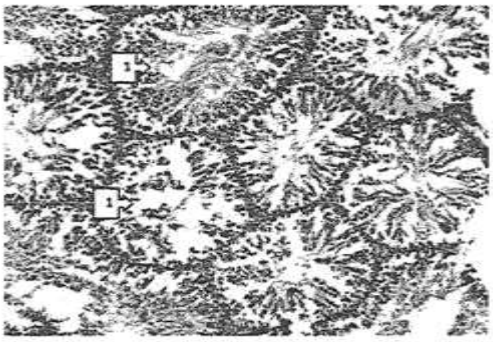
Тажриба тугаган пайтда каламушлар жонсизлантирилди. Морфологик текширувлар учун уруғдонлар ва уларнинг ортиқлари ажратиб олинди, кесмалар тайёрланиб, гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялди, морфологик усуллар ёрдамида ўрганилди.

Тадқиқот материаллари кўрсаткичли ва кўрсаткичсиз таҳлил усулларидан фойдаланиб статистик қайта ишланди. Дастлабки маълумотларни тўплаш, тузатиш, тизимлаштириш ва олинган натижаларни визуаллаштириш Microsoft Office Excel 2010 электрон жадвалларида амалга оширилди. Статистика таҳлили IBM SPSS Statistics v.23 (ишлаб чиқувчи - IBM Corporation) дастуридан фойдаланиб олиб борилди.

Миқдор маълумотларнинг меъёрий тақсимланган тўпламларида ўртача қийматларни таққослашда Стюдентнинг t-мезони ҳисобланди. Стюдентнинг t-мезонидан олинган қийматлар кескин қийматлар билан таққослаш йўли билан баҳоланди. Кўрсаткичлардаги фарқ аҳамиятлилик даражаси $p<0,05$ бўлганидан статистик аҳамиятли деб олинди.

ТАҲЛИЛЛАР

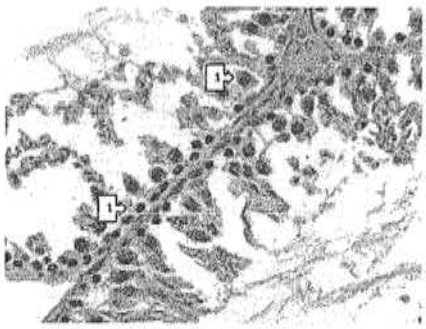
Тажрибада қўлланилган дори воситалари орасида плаквенил безгакка қарши, яллиғланишга қарши, иммуносупрессив таъсири билан ажралиб туради. Каламушларда ушбу доривор препаратларини бир вақтда қўллаш оқибатида, барча регенератив жараёнларнинг кескин издан чиқиши, аксарият ҳужайраларда дистрофик ва некробиотик ўзгаришларни юзага келиши билан характераланди (1-расм).



1-расм. Тажриба гуруҳи. Уруғдон ҳалқасимон ўралган каналчалари бўшлиқларининг цитоархитектоникаси кескин ўзгарган. Бўшлиқларида ҳужайраларнинг ҳамма тури камайган (1). Бўёқ: г.-э. Ўлчами 10×10.

Жумладан, яллиғланишга қарши ностероид воситалар, дексаметазон ва плаквенил таъсирида уруғдон ҳалқасимон ўралган каналчаларида массив митоз ва мейоз ўчоқларининг кескин камайиши, миоид ҳужайраларнинг атрофик ва склеротик ўзгаришлари, оралиқ тўқимасида сийрак толали тузилмаларнинг кескин кўпайиши аниқланди. Базал қаватда ҳужайраларнинг сон жиҳатдан камайганлиги аниқланди. Аксарият базал қават юзаси кескин ялангочланган, сперматоген ҳужайраларнинг тарқоқ жойлашганлиги ва сперматогонийларнинг базал қутбдан апикал қутбга қараб миграцияланган ўчоқлари аниқланди. Сперматогонийларида митоз ўчоқлари кескин камайганлиги, йирик шаклан катталашган, гиперхромли ядроларга эга бўлган сперматогонийлар аниқланди. Найчаларнинг марказида вояга етган сперматозоидларнинг кескин камайганлиги, 200х кўриш майдонида ягона ҳужайралар кўринишда аниқланди. Бу турдаги ўзгаришлар жинсий безларда массив инволютив ўзгаришлар (муддатдан олдин қариш, гипо- ва афункционал ҳолатга келиши) билан намоён бўлади. Айнан бу ўзгаришларни уруғдон каналчаларининг гиперцеллюлярлик манзарасини камайиши, аксарият ҳалқасимон ўралган каналчалар бўшлиғини коллапсга тушиши, каналчаларни шаклан овалсимон ва бўшаб қолишлиги билан давом этиши аниқланди. Шу билан бирга уруғдон тизимчаси (уруғдон ортиғи) да ҳам юқоридаги ўзгаришларга параллел равишда юзага келиши, жараённи диффуз давом этаётганлигини англатади. Бу эса, ўз навбатида ҳалқасимон ўралган каналчалар билан чегараланмасдан, каналчалараро бўшлиқдаги интерстициал ҳужайралардан функционал фаол бўлган Лейдиг ҳужайраларини ҳам сон жиҳатдан кескин камайиши билан давом этади. Ораликдаги фибробластлар ва гистиоцитларда пролифератив фаолликни фокусда сақланиб қолиши аниқланди. Бўшаб қолган строма компонентлари сийрак толали тузилмалар ва оралиқ шишлар билан

тўлиши аниқланди. Бу ўзгаришлар албатта, жараённинг давомийлигига қараб давом этади. Айнан, биологик актив моддаларга қарам бўлган ҳалқасимон ўралган каналчалари бўшлиқларидаги сперматоген ҳужайраларнинг сон жиҳатдан камайиши оқибатида йиғувчи каналчаларнинг кубсимон эпителийлари ҳам ҳажман кичрайиб, бўшлиғида кам миқдорда гомоген тўрсимон оқсил тузилмаларнинг учраши билан давом этди (2-расм).



2-расм. Тажриба гуруҳи. Уруғдон ҳалқасимон ўралган каналчалари бўшлиқларининг цитоархитектоникаси кескин ўзгарган. Бўшлиқларида ҳужайраларнинг ҳамма тури камайган (1). Бўёқ: г.-э. Ўлчами 10×10.

ХУЛОСА

Шуни такидлаш мумкинки, тажриба гуруҳидаги каламушларга тажриба шароитида аспирин+парацетамол+ибупрофен+дексаметазон ва плаквенил дори препаратларини 10 кун давомида киритиш орқали ўрганилган морфологик ўзгаришлар таҳлили бўйича қуйидагилар аниқланди. Уруғдон ҳалқасимон ўралган каналчалари базал қавати ташқи юзасидаги миоид ҳужайралар сийраклашган, ҳажман кичиклашган, каналча ички юзасида жойлашган Сертоли ҳужайраларини сон жиҳатдан камайиши, шаклан Сертоли ҳужайралари парабазал соҳаларга миграцияланганлиги, сперматоген ҳужайраларнинг базал қават юзасидан қисман кўчиши ва сон жиҳатдан кескин камайганлиги аниқланди. Уруғдон йиғувчи каналчалари бўшаб қолган ва коллапсга учраганлиги аниқланди. Уруғдон тизимчаси каналчалари бўшлиғи эпителийлари кубсимон шаклдан нисбатан яссилашган кўринишгача метапластик ўзгарганлиги аниқланди. Киприкчали эпителийларнинг киприк тузилмалари кескин камайган, юзаларида сперматозоидлар билан контактда бўлган юзалари деярли аниқланмайди. Мавжуд инволютив белгилар морфологик жиҳатдан бепуштлик ривожланаётганидан далолат беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Chen F, Lou D. Rising concern on damaged testis of COVID-19 patients. Urology. 2020;142:42.
2. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. MedRxiv. 2020. 27
3. Moshrefi M, Ghasemi-Esmailabad S, Ali J, Findikli N, Mangoli E, Khalili MA. The probable destructive mechanisms behind COVID-19 on male reproduction system and fertility. J Assist Reprod Genet. 2021 Jul;38(7):1691-1708. doi: 10.1007/s10815-021-02097-1.
4. Nicola WG, Khayria MI, Osfor MM. Plasma testosterone level and the male genital system after chloroquine therapy. Boll Chim Farm. 1997 Jan;136(1):39-43. PMID: 9080720.
5. Qi L-H, Chi X-C, Xu J, Yang J-J, Gong E-C, Gu J. Pathological changes of testis tissue in SARS patients. Basic Clin Med. 2007. 24
6. Rajabovich, B. R. (2022). Impact of Radiation on Male Reproductive System.MiastoPrzyszłości, 24, 123–126.
7. Toyin M. Salman, Luqman A. Olayaki, Shehu-tijjani T. Shittu, and Samson O. Bamgboye. Serum testosterone concentration in chloroquine treated rats: effects of ascorbic acid and alpha tocopherol. African Journal of Biotechnology Vol. 9 (27), pp. 4278-4281, 5 July, 2010.
8. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) Biology of reproduction. 2006;74(2):410–416. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776. 23
9. Yodgorov I.F. (2023). POLYPHARMACY AND TESTES. ResearchJet Journal of Analysis and Inventions, 4(05), 72–75. https://doi.org/10.17605/OSF.IO/TVRWS

УДК: 616.36-002-036.12-099:611.341:616-008

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗОН ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК ПОТОМСТВА, РОЖДЕННОГО ОТ КРЫС-САМОК С ГИПОТИРЕОЗОМ

Ишанджанова С.Х., Азизова Ф.Х., Отажанова А.Н.
Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Erta postnatal ontogenezda eksperimental hipotiroidizm chaqirilgan onalardan tug'ilgan avlodlarning Peyer pilakchalar (Pp) turli strukturaviy va funktsional zonalarining hujayra tarkibiga ta'sirini aniqlash.*

Material va metodlar: *og'irligi 180-200 g bo'lgan oq urg'ochi kalamushlarda gipotiroidizm 21 kun davomida 5 mg/kg dozada merkazolil yuborish orqali chaqirildi. Ulardan tug'ilgan nasllarning Pp morfologik, morfometrik va statistic tadqiqot usullari yordamida o'rganildi.*

Muhokama va xulosa: *tadqiqot natijasi shuni ko'rsatdiki, eksperimental hipotiroidizmda limfoid organlarning massasi va ularning hujayra tarkibining pasaydi. Pp turli zonalari o'zgarishlar eksperimental hipotiroidizmning 21-kunida rivojlandi va barcha strukturaviy va funktsional zonalarda, asosan, limfotsitlar, makrofaglar, plazmatsitlar va destruktiv hujayralar tufayli hujayralar sonining kamayishi sifatida namoyon bo'ldi. Barcha zonalarda hujayralarning umumiy soni kamayish tendentsiyasi kuzatildi.*

Kalit so'zlar: *Peyer pilakchalar, eksperimental hipotiroidizm.*

SUMMARY

The aim of the study *was to elucidate the effect of experimental maternal hypothyroidism on the cellular composition of various structural and functional zones of Peyer's patches in early postnatal ontogenesis.*

Materials and methods: *hypothyroidism was induced in white outbred female rats weighing 180-200 g by administering mercazolil per os at a dose of 5 mg/kg for 21 days. The PB of the offspring born from them was studied using morphological, morphometric and statistical research methods.*

Discussion and conclusion: *it has been established that under experimental hypothyroidism in animals there is a decrease in the mass of lymphoid organs and their cellular composition. Quantitative shifts in various PB zones progressed on the 21st day of experimental hypothyroidism and manifested themselves as a decrease in the number of cells in all structural and functional zones, mainly due to lymphocytes, macrophages, plasmacytes and destructive cells in all PB zones. In all zones, the total number of cells showed a pronounced tendency to decrease.*

Keywords: *Peyer's patches, experimental hypothyroidism.*

Структурные особенности пейеровых бляшек изучены у потомства крыс, рожденных от интактных крыс-самок и от самок с экспериментальным гипотиреозом, с использованием морфологических и морфометрических методов исследования.

Нарушения в работе щитовидной железы наблюдаются почти у трети населения планеты, при этом большую часть заболеваний этого органа можно предотвратить и вылечить при своевременном диагностировании и лечении.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз проводится во многих странах мира. Проблема скрининга нарушений функции ЩЖ актуальна для беременных женщин, а также для женщин, планирующих беременность, и в настоящее время такой скрининг входит в алгоритм обследования пациенток с бесплодием. Даже минимальное повышение ТТГ может ассоциироваться с риском нарушения течения беременности и аномалиями развития плода [3, 4] .

Установлено, что при экспериментальном гипотиреозе у животных отмечается уменьшение массы лимфоидной ткани различных органов, изменение их клеточного состава, нарушение гуморального и клеточного иммунитета [2, 4, 5, 6]. В ряде работ, посвященных изучению иммунного статуса при гипотиреозах различной этиологии, были обнаружены глубокие изменения в Т- и В- системах иммунитета. Иммунограмма пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы характеризовалась снижением содержания субпопуляций Т - клеток. Изменение содержания в крови Т-лимфоцитов опосредовано влияет на содержание В-лимфоцитов, вследствие чего уменьшается и количество иммуноглобулинов [1, 3, 6].

Этим и объясняется повышенный интерес клиницистов-эндокринологов и иммунологов к изучению вопросов иммунологических нарушений и аутоиммунных процессов при заболеваниях щитовидной железы.

Вместе с тем характер этих нарушений и их значение в развитии иммунной недостаточности при дефиците тиреоидных гормонов изучены недостаточно,

что можно объяснить сложностью процессов реализации различных реакций иммунного ответа, их исключительной динамичностью на различных этапах заболевания и неодинаковым характером иммунных нарушений.

Эта проблема особенно актуальна для детского и подросткового периодов, когда завершается процесс постнатального развития иммунной системы, и в организме начинаются существенные эндокринные перестройки, связанные с половым созреванием.

На основании изложенного можно считать, что дальнейшие исследования структурных особенностей пейеровых бляшек в условиях гипофункции щитовидной железы в раннем постнатальном периоде и половозрелом периодах организма в эксперименте является актуальной и злободневной проблемой, решение которой отвечает задачам как теоретической, так и практической медицины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснение влияния экспериментального гипотиреоза у матери на клеточный состав различных структурно-функциональных зон пейеровых бляшек в раннем постнатальном онтогенезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на 60 беспородных крысах-самок массой 180-200 г. Животные были разделены на две группы: первая группа крыс до зачатия получала мерказолил per os в дозе 5 мг/кг в течение 21 дня; вторая группа животных получала равное количество физиологического раствора. На 7, 14 и 21-сутки в сыворотке крови у крыс определяли уровень трийодтиронина, свободного тироксина и ТТГ. Опытным крысам в период беременности продолжали вводить мерказолил ежедневно в дозе 0,25 мг/кг. После рождения, потомство поделили на две подгруппы: первая из них – контрольная, состояла из крысят, рожденных от интактных животных, вторая же подгруппа включала крысят, рожденных от самок с экспериментальным гипотиреозом.

На 7-, 14- и 21- сутки после рождения крысят выводили из опыта легким эфирным наркозом с последующей декапитацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У новорожденных животных Пб имеют вид плоских белесоватых, слегка выступающих округлых структур, невидимых со стороны слизистой оболочки, но заметных со стороны серозной оболочки.

При макроскопическом исследовании тонкой кишки общее количество Пб в ней на 7 - сутки эксперимента насчитывалось около 6,8±2,5 на 1 см2, размеры варьировали в пределах (2,0±0,1)×(2,3±0,2) мм, в то время как количество отдельных узелков в них определить было трудно. На 14-сутки опытов число Пб составило 11,2±1,5, а размеры достигли (4,3±0,6)×(3,5±0,5) мм. Плотность лимфоидных узелков в каждой из них в среднем составляла 5,6±0,6. Количество и размеры Пб продолжали увеличиваться и на 21-сутки составили 13,5±2,1, площадь - (5,0±1,0)×(5,0±1,0) мм, а число узелков в них достигло 13,0±0,2.

Таблица 1

Возрастная динамика морфометрических характеристик Пб в динамике постнатального развития

Возраст	Количество Пб		Размеры Пб (мм)		Количество узелков в каждой Пб	
	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт
7-сутки 6,8±2,5 4,5±1,5 (2,0±0,1) × (2,3±0,2)				(1,8±0,2) × (1,5±0,2)	не опред.	не опред
14-сутки	11,2±1,5	8,4±0,3	(4,3±0,6) × (3,5±0,5)	(3,3±0,5) × (2,1±0,2)	5,6±0,6	3,2±0,2
21-сутки	13,5±2,1	10,2±3,1*	(5,0±1,0) × (5,0±1,0)	(3,0±0,1) × (3,0±0,9)*	13,0±0,2	10,0±0,9*

Примечание: *- различия достоверны в сравнении с контролем, p<0,05.

При микроскопическом исследовании слизистой оболочки подвздошной кишки 7- дневных крысят выявлено, что Пб содержат скопление клеточных элементов с небольшим количеством лимфоцитов. В этот срок лимфоидные узелки лишены герминативных центров. Межфолликулярная зона также не имеет четких очертаний. Купол покрыт однослойным призматическим эпителием с единичными интраэпителиальными лимфоцитами. На 14 сутки в результате заселения Пб лимфоцитами и их предшественниками на препаратах выявляются узелки со светлыми герминативными центрами и маргинальной зоной. На 21 сутки наблюдаемая тенденция к увеличению числа лимфобластов в лимфоидных узелках становится выраженной. В этот возрастной период центры размножения в лимфоидных узелках были широкими, маргинальная зона не имела четко выраженных границ. Центры размножения были представлены в основном бластными формами лимфоцитов, выражена межузелковая зона.

Сконцентрированы Пб в основном в подвздошной кишке, единичные узелки встречаются в тощей и отсутствуют в 12-перстной кишке. Пб покрыты куполом, выбухающим в просвет кишки в форме полушара, выстланного однослойным призматическим эпителием. На поверхности Пб отсутствуют ворсинки и крипты.

В составе эпителия, покрывающего купол, выявляются каёмчатые, малодифференцированные, редко – бокаловидные и эндокринные клетки. Содержание малых лимфоцитов в куполе и покрывающем его эпителии составляет около половины всех клеток в этих зонах, причем в куполе незначительно преобладают большие лимфоциты.

Таблица 2

Распределение клеток в различных структурно-функциональных зонах пейеровых бляшек у 21-суточных крысят (M±m)

Типы клеток	В-зависимая зона				Т-зависимая зона		Купол	
	Герминативный центр		Фолликулярная зона		Межфолли-кулярная зона			
	Контр.	Опыт	Контр	Опыт	Контр	Опыт	Контр	Опыт
Лимфобласты	138,1±8,74	129,1±3,02	58,0 ±2,25	50,7 ±1,14	29,2±10,9	22,1±5,8*	20,7±1,38	19,5±0,25
Средние	69,9±5,94	61,4±2,51	112,7±8,75	107,6±3,25	88,4±7,86	70,2±3,16*	31,7±2,41	28,8±0,22
Малые лимфоциты	60,4±14,96	55,3±31,26	235,8±46,2	231,5±24,2	181,2±20,21	111,1±12,33*	42,1±6,88	38,1±1,57
Плазмоциты	6,1±0,2	5,1±1,1	32,1±3,25	15,1±1,21	5,0±0,4	1,0±1,2*	11,6±1,91	11,2±0,12
Макрофаги	20,0±1,01	15,7±5,08	14,0±0,96	13,2±0,96	4,0±0,05	3,0±1,02	13,3±3,17	10,2±1,32
Эозинофилы	2,5±0,16	1,3±0,22	1,4±0,23	1,3±1,03	3,5±0,07	1,3±2,1*	2,0±0,18	2,0±0,18
Нейтрофилы	0	0	0	0	2,2 ±0,29	1,3 ±1,3	1,2±0,04	0,5±0,01
Деструктивные клетки	0	2,3±0,33	0,12±0,33	1,75±0,21	2,5±0,11	4,2±0,21*	0	0,8±0,31
Ретикулярные клетки	124,2±9,08	120,9±3,08	36,3 ±13,4	33,1 ±12,6	139,4±6,71	123,2±3,21*	22,7±2,02	18,1±3,4
Общее количество клеток	421,2	391,1	490,4	454,2	451,9	336,1	145,3	129,2

Примечание: *- различия достоверны в сравнении с контролем, p<0,05

Изучение динамики изменений клеточного состава Пб нами считалось целесообразным проводить на 21 сутки постнатального онтогенеза. Именно в этот период можно было различить все структурно-функциональные зоны органа (таблица 2). Из таблицы видно, что герминативный центр лимфоидных фолликулов состоит из малодифференцированных клеток, представленных в основном лимфобластами (32,7%) и средними лимфоцитами (16,6%).

Фолликулярная зона в основном содержала малые (48,0%) и средние лимфоциты (22,9%), среди которых выявлялись единичные макрофаги, моноциты и плазматические клетки.

Межфолликулярная лимфоидная ткань содержит ретикулярные клетки, между которыми диффузно располагаются малые и средние лимфоциты, интердигитирующие клетки и макрофаги.

Из таблицы видно, что зона купола имеет наименьшую плотность распределения клеток. Преобладающими являлись малые лимфоциты (28,9%), несколько меньше встречаются средние лимфоциты (21,8%), ретикулярные клетки (15,6%), макрофаги (9,1% и лимфобласты (14,2%).

Иммуноморфология Пб крысят, рожденных от матерей с экспериментальным гипотиреозом претерпевает ряд изменений. Результаты исследования лимфоидных узелков подвздошной кишки у подопытных животных в динамике показали, что во всех сроках эксперимента количество Пб крысят имело тенденцию к снижению в 1,5-2 раза по сравнению с контрольной группой животных (таблица 1).

На 14 сутки, а в последующем и на 21 сутки, микроскопически отмечалось уменьшение количества интраэпителиальных лимфоцитов, увеличение числа деструктивных клеток, субэпителиальная часть куполов Пб выглядела отечной и расширенной. Во всех зонах органа отмечались участки локальной деструкции и лизиса клеток. Межфолликулярная зона выглядела светлой, с рыхлым расположением лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, о том, что слизистая оболочка тонкой кишки, в том числе пейеровы бляшки крыс развиваются преимущественно после рождения и начало формирования их структурно-функциональных зон происходит ко времени перехода на дефинитивное питание.

У потомства крыс с экспериментальным гипотиреозом наблюдается значительное отставание в развитии пейеровых бляшек, что выражается в уменьшении, как общего количества, так и числа входящих в их состав лимфатических узелков. Клеточный состав во всех структурно-функциональных зонах пейеровых бляшек также имел тенденцию к снижению по сравнению с показателями контрольных живот-

ных.

ВЫВОД

Результаты исследований показали, что дефицит тиреоидных гормонов у крыс-самок привел к гипоплазии, изменению цитоархитектоники пейеровых бляшек потомства. Это, по-видимому, объясняется тем, что тиреоидные гормоны участвуют не только в процессах роста, дифференцировки и созревания ткани, но и принимают активное участие в иммунологических процессах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукаримова Н.У., Ганиева Х.А., Сафарова Г.М., Муйдинова Ё.Г. Морфометрическая характеристика лимфоидных узелков (пейеровых бляшек) тонкой кишки в онтогенезе // Научный журнал «Universum: медицина и фармакология». Архив выпусков журнала «Медицина и фармакология». – 2020. – № 2-3 (66). (2)
2. Азизова Ф.Х., Юлдашева М.Т., Азизова П.Х., Ишанджанова С.Х. Изучение морфологических и морфометрических изменений тимуса при экспериментальном гипотиреозе в препубертатном периоде он-тогенеза // Журнал биомедицины и практики. – 2021. –Том 6. – №3. – С.139-145. (3)
3. Азизова Ф.Х., Ишанджанова С.Х., Расулов К.И., Мадаминова Ф.А. Структурные особенности постнатального становления иммунной системы тонкой кишки крыс в условиях внутриутробного воздействия пестицидов //Журнал "Морфология". – 2014. – 145. – № 3. – С. 11. (1)
4. Борисова Т.А., Курникова И.А. Показатели иммунной регуляции в диагностике гипотиреоза // Журнал «Фундаментальные исследования». – 2010. – №9. – С.72-75. (6)
5. Гусейнова Т.С., Гусейнова С.Т. Дискуссионные вопросы анатомии пейеровых бляшек тонкой кишки // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2012. – Vol. 8. – № 3. (4)
6. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы//Омский научный вестник. – 2013. – С.8-12. (5)

УДК: 615.244; 615.322; 615.015.21

ПАРАЦЕТАМОЛ БИЛАН ЧАҚИРИЛГАН ЎТКИР ЗАҲАРЛИ ГЕПАТИТДА IN VIVO ШАРОИТИДА С-4 ВА ФОСФОГЛИВНИНГ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛИК ФАОЛЛИГИНИ ҚИЁСИЙ ЎРГАНИШ

Махмудов Л.У., Абдугафурова Д.Г., Тагайалиева Н.А., Юлдашев Х.А.
ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти

РЕЗЮМЕ

Актуальность. *В экспериментах проведено сравнительное исследование гепатопротекторных свойств супрамолекулярного комплекса С-4 и Фосфоглива при остром токсическом гепатите, индуцированным парацетамолом. Результаты показали, что С-4 увеличивает активность иммунных клеток. Указано на необходимость продолжения исследований с целью создания нового гепатопротекторного средства и его готовой лекарственной формы.*

Цель исследования. *Оценка герапротекторной активности вещества С-4 в дозе 10 мг/кг в сравнении с препаратом Фосфоглив в дозе 55 мг/кг на модели острого токсического гепатита, вызванной парацетомолом.*

Материал и методы исследования. *Вещество С-4 было представлено лабораторией "Низкомолекулярных биологически активных соединений" Института биоорганической химии. Исследование гепатопротекторной активности вещества С-4 проводилось в соответствии с руководством [6].*

Результат и обсуждение. *Основываясь на результатах, полученных в ходе исследования, можно предположить, что защитное действие на печень вещества С-4 связано с его антиоксидантными свойствами [7]. Тот факт, что вещество С-4 обладает мембраностабилизирующей активностью, как препарат Фосфоглив, повышает эффективность внутренней антиоксидантной системы, устраняя утечку сосудистой проницаемости и повышение ферментативных показателей. Примечательно, что С-4 обладает более высоким гепатопротекторным свойством по сравнению с Фосфогливам, что позволяет объективно рекомендовать вещество к применению в качестве гепатопротектора в профилактических целях.*

Вывод. *Супрамолекулярный комплекс природного происхождения С-4 обладает гепатопротекторной активностью. Защитное действие вещества С-4 на печень позволяет объективно рекомендовать его применение в качестве гепатопротектора в профилактических целях.*

Ключевые слова: *супрамолекулярный комплекс, гепатопротектор, гепатит, парацетамол, ферменты печени.*

SUMMARY

Relevance. *In experiments, a comparative study of the hepatoprotective properties of the supramolecular complex C-4 and Phosphogliv in acute hepatitis induced by paracetamol was carried out. The results showed that C-4 increases the activity of immune cells. It is indicated that it is necessary to continue research in order to create a new hepatoprotective agent and its finished dosage form.*

The aim of the study. *Evaluation of the geraprotective activity of substance C-4 at a dose of 10 mg/kg in comparison with the drug Phosphogliv at a dose of 55 mg/ kg on a model of chronic hepatitis caused by paracetomol.*

Materials and research methods. *Substance C-4 was presented by the laboratory of "Low Molecular Weight Biologically Active Compounds" of the Institute of Bioorganic Chemistry. The study of the hepatoprotective activity of substance C-4 was carried out in accordance with the guidelines [6].*

Result and discussion. *Based on the results obtained during the study, it can be assumed that the protective effect of the substance C-4 on the liver is associated with its antioxidant properties [7]. The fact that the substance C-4 has a membrane-stabilizing activity, like the drug Phosphogliv, increases the effectiveness of the internal antioxidant system, eliminating leakage of vascular permeability and increasing enzymatic parameters. It is noteworthy that C-4 has a higher hepatoprotective property compared to Phosphogliv, which allows us to objectively recommend the substance for use as a hepatoprotector for preventive purposes.*

Conclusion. *Supramolecular complex of natural origin C-4 has hepatoprotective activity. The protective effect of substance C-4 on the liver allows us to objectively recommend its use as a hepatoprotective drug for preventive purposes.*

Keywords: *supramolecular complex, hepatoprotector, hepatitis, paracetamol, liver enzymes.*

Жигарнинг сурункали диффуз касалликлари Жаҳон Соғлиқни сақлаш Ташкилоти ва жаҳон ҳамжамиятининг асосий муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. ЖССТ (2017) маълумотларига кўра, дунёда икки миллиардга яқин одам гепатит В вирусини юқтирган, уларнинг 350 миллиондан ортиғи сурункали ва ҳар йили 500000 дан 700000 га яқин одам гепатит В вирусидан ўлади. 130-170 млн одам гепатит С вируси билан сурункали касалланади ва маълумотларга кўра йилига С гепатити билан боғлиқ жигар касаллигидан 350 мингдан ортиқ одам вафот этади [1]. Жигарнинг ҳар хил этиологиядаги касалликларини даволаш учун специфик бўлган: вирусга қарши, гепатопротектор, дезинтоксикацияловчи ва иммунотроп дори воситалари қўлланилади. Гепатобилиар тизим патологиясининг терапиясида гепатопротекторлар етакчи ўринни эгаллайди [2,3,4,5]. Гепатопротекторлар – ҳужайра мембранасининг емирилишини тўхтатувчи ва гепатоцитлар регенерациясини стимулловчи дори воситаларининг хилма хил дорилар гуруҳидир. Улар ҳар хил жароҳатловчи агентлар таъсирига гепатоцитлар барқарорлигини фермент тизимлари фаоллигини ошириш ва мембранани барқарорлаштирувчи таъсири, шунингдек гепатоцитларнинг функционал фаоллигини қайта тиклаш орқали детоксикация жараёнини кучайтиради. Бундай талабларга кўпроқ ўсимлик хом ашёси асосида яратилган дори препаратлари жавоб беради.

Ушбу тадқиқотнинг мақсади парацетамол билан чақирилган ўткир заҳарли гепатит моделида 10 мг/кг дозадаги С-4 моддасининг 55 мг/кг дозадаги Фосфоглив препарати билан таққослаб, гепатопротекторлик фаоллигини баҳолашдан иборат.

ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА МЕТОДЛАРИ

С-4 моддаси Биоорганик кимё институтининг Қуйи молекуляр биологик фаол бирикмалар лабораторияси томонидан тадқиқотлар учун тақдим этилди. С-4 моддасининг гепатопротекторлик фаоллигини тадқиқ этиш қўлланмага [6] мувофиқ гепатит моделини қўллаш билан олиб борилди. Тадқиқотлар оғирлиги 140 – 200 гр бўлган икки хил жинсдаги 24 та оқ зотсиз каламушларда олиб борилди. Ҳайвонлар экспериментал-биологик клиникаларнинг санитария қоидаларига мувофиқ сақланиб, меъёрий қоидаларга кўра табиий озуқалар билан озиқлантирилган. 14 кунлик карантин тугагандан сўнг, ҳайвонлар 4 группага ажратилди: 1-гуруҳ – соғлом ҳайвонлар. Ушбу гуруҳ каламушларида ҳеч қандай муолажалар ўтказилмади. 2-гуруҳ назорат (гепатит модели). Гепатит чақириш учун ацетаминофен (парацетамол) (ОАО "ФармстандартЛекредства", Россия) каламушлар ошқозонига 2 кун давомида 1500 мг/кг дозада парацетомол юборилди. 3-гуруҳ гепатит чақирилган каламушларга 55 мг/кг дозада Фосфоглив (таққослаш препарати) киритилди. 4-гуруҳ – тажриба ҳайвонлари. Гепатит чақирилган каламушларга 10 мг/кг дозада С4 моддаси киритилди. Танланган препаратлар гепатит чақирилгандан сўнг кейинги 14 кун давомида киритилди. 7-14 кунлари қон зардобида глюкоза, умумий оқсил, аланин ва аспартат аминотрансфераза (АЛТ, АСТ)лар миқдори Cypress Diognostica биокимёвий тестлар (Belgium) мажмуаларидан фойдаланган ҳолда аниқланди. Сўнгра қон таркибидаги иммун тизими ҳужайралари лейкоцитлар, эритроцитлар, тромбоцитларнинг кўрсаткичлари автоматлаштирилган гематология анализатори Dymind DH36 (Shenzhen Dymind Biotechnology Co.,ltd, Хитой)ида аниқланди.

Тадқиқотлар якунида тажриба ҳайвонларининг бир қисми (30%) декапитация усули билан ҳушсизлантирилиб, ички органлари гистология бўйича ўтказиладиган тадқиқотлар учун 12%-формалинга олинди. Қолган ҳайвонлар институт виварий шароитида ҳолатининг тикланиши ва кузатувларни давом эттириш учун парвариш қилинди.

Олинган тадқиқот натижалари вариацион статистика усули билан Microsoft Office дастурида олинган гуруҳларнинг ўртача кўрсаткичлари (M±m) и фарқлари Стьюдентнинг t-критерийси бўйича қайта ишланди.

ОЛИНГАН НАТИЖА

Тадқиқот натижаларининг таҳлилига кўра, С-4 моддаси ва Фосфоглив киритилган гуруҳлар ҳайвонларининг касаллик белгиларининг камайиши ёки йўқолишига олиб келди, бу эса ўз навбатида ҳайвонлар умумий ҳолатининг яхшиланишига сабаб бўлди. С-4 моддаси таъсирида парацетомол билан чақирилган дори гепатит ривожланишининг бартараф этилиши яққол намоён бўлди.

Клиника амалиётида жигар касалликларини аниқлаш мақсадларида қон зардобида қатор биокимёвий тадқиқотлар ўтказилади. Препаратларнинг гепатопротекторлик хоссаларини баҳолашда жигар ферментларининг фаоллигини аниқлаш биокимёвий тестларидан фойдаланиш қўлланмада [6] тавсия этилган.

Шундан келиб чиққан ҳолда, 10 мг/кг дозада С-4 моддаси ва 55 мг/кг дозада Фосфоглив билан даволанган парацетомолли ўткир заҳарли гепатит чақирилган каламушлар қон зардобининг биокимёвий тадқиқотлари олиб борилди.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга кўра, парацетомол таъсирида қон зардобида биокимёвий кўрсаткичларнинг яққол ўзгарганлигини кўрсатиб ўтиш зарур. Назорат гуруҳидаги каламушларда соғлом ҳайвонлар гуруҳи билан солиштирилганда, АлАТ, АсАТ ва Алкил фосфотаза 2 баробар ортган. Бу ферментларнинг ўзгариши билан умумий оқсилнинг 2,7 баробар камайиши, глюкозанинг 1,1 баробар ортиши кузатилади (1-жадвал). Бундай натижалар асосида парацетомолнинг каламушларда жигар ҳужайралари - гепатоцитларнинг зарарланиши ва жигар касалликларида учрайдиган белгиларни келтириб чиқаришини таъкидлаш керак.

7 кун давомида С-4 моддаси ва Фосфоглив препарати киритилгандан сўнг АлАТ, АсАТ ва Алкил фосфотаза кўрсаткичлари соғлом ҳайвонлар кўрсат-

кичларига тенглашганлигини кузатиш мумкин.

1-жадвал

Парацетамол келтириб чикарган ўткир заҳарли гепатит модели каламушлари қон зардобидаги 7-14 кунлик умумий биокимё тахлиллари (M ± m, n=5)

Кўрсаткичлар гуруҳ		Умумий оқсил г/л	Глюкоза ммол/л	АлАТ Е/Л	АсАТ Е/Л	Мочевина ммол/л	Алкил фосфотаза Е/Л
7 кунлик	Соғлом	28,8±0,6	4,5±0,1	26,3±1,7	13,6±0,6	6,9±0,9	58,4±6,2
	Назорат	10,5±2,0*	5,3±0,1*	52,5±1,0*	36,9±2,4*	4,2±0,1*	82,9±6,5*
	Фосфоглив55 мг/кг	28,2±0,4#	4,4±0,2#	26,3±3,5#	13,0±0,5#	6,2±0,6#	56,8±2,3#
	С4 10 мг/кг	28,8±0,6#	4,4±0,1#	25,3±1,1#	13,4±0,5#	6,3±0,4#	56,8±3,2#
14кунлик	Соғлом	52,6±2,0	4,2±0,1	23,3±1,9	10,7±1,5	6,9±0,5	90,6±6,9
	Назорат	36,5±1,4*	3,0±0,3*	56,9±2,1*	29,8±1,4*	4,9±0.2*	147,4±18*
	Фосфоглив55 мг/кг	51,3±0,7#	4,1±0,1#	23,7±5,8#	9,7±1,5#	6,8±0,3#	89,1±6,4#
	С4 10 мг/кг	51,9±2,3#	4,2±0,1#	22,9±2,5#	10,2±0,6#	6,9±0,2#	89,1±3,9#

Изох: * - p<0,05 соғломга нисбатан, # - p<0,05 назоратга нисбатан олинди. 1- жадвалда келтирилган натижаларга кўра, битта (*) қўйилганларга соғлом ҳайвонларга нисбатан ва (#) қўйилганлар эса назоратдаги ҳайвонларга нисбатан статистикада фарқ бор.

Кейинги 14 кун давомида С-4 моддаси ва Фосфоглив препарати киритилгандан сўнг олинган натижалар таҳлилига кўра, АлАТ, АсАТ ва Алкил фосфотаза кўрсаткичлари назорат гуруҳи ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан камайиб, меъёрий кўрсаткичларга тенглашганлини кузатиш мумкин. Бундай ижобий натижалар асосида умумий оқсил ва глюкоза натижалари ҳам назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,4 ва 1,3 баробар ортган. Тажриба гуруҳида АлАТ, АсАТ ва алкил фосфатаза фаоллиги бир ҳафталик даволанишдан сўнг меъёрий кийматларга сезиларли даражада пасайди ва улар даволаниш охиригача, яъни 14 кунгача шу даражада сакланиб қолди.

Биокимёвий таҳлиллар натижаларини тасдиклаш мақсадида парацетамол келтириб чиқарган ўткир заҳарли гепатит модели каламушлари қон таркибидаги иммун тизими ҳужайралари, яъни, лейкоцитлар, эритроцитлар ва тромбоцитлар кўрсаткичларининг С-4 моддаси ва Фосфоглив таъсирида 7-14 кун давомида ўзгариши тадқиқ қилинди.

2-жадвал

Парацетамол келтириб чиқарган ўткир заҳарли гепатит модели каламушлари қон таркибидаги иммун тизими ҳужайраларининг 7-14 кунлик кўрсаткичлари (M ± m, n=5)

	7 кунлик				14кунлик			
	Соғлом	Назорат	Фосфоглив 55 мг/кг	С4 10 мг/кг	Соғлом	Назорат	Фосфоглив 55 мг/кг	С4 10 мг/кг
WBC, 109/л	2,84±0,13	0,95±0,08*	2,53±0,11#	2,51±0,17#	21,1 ±2,2	12,9±1,1*	10,0±0,4#	10,2±0,5#
Lym%, %	1,08±0,07	0,10±0,03*	0,91±0,03#	0,99±0,04#	0,7 ±0,06	0,73±0,02	0,7±0,06	0,7±0,01
Gran%, %	0,31±0,03	0,19±0,01*	0,29±0,01#	0,27±0,01#	0,1±0,003	0,13±0,01*	0,1±0,03	0,1±0,004#
Mid%, %	0,28±0,02	0,16±0,02*	0,25±0,02#	0,26±0,02#	0,1±0,003	0,09±0,02	0,1±0,02	0,1±0,006
Lym#, 109/л	1,14±0,10	0,26±0,02*	1,07±0,17#	1,07±0,03#	17,3±1,2	13,1±0,3*	16,7±0,6#	16,6±0,7#
Gran#,109/л	0,89±0,14	0,16±0,02*	0,78±0,08#	0,80±0,02#	0,51±0,05	0,28±0,02*	0,5±0,01#	0,48±0,02#
Mid#, 109/л	0,81±0,14	0,24±0,03*	0,75±0,10#	0,72±0,01#	0,4±0,01	0,29±0,02*	0,4±0,01#	0,4±0,03#
RBC, 1012/л	7,26±0,23	6,17±0,03*	7,11±0,06#	7,22±0,39#	7,0±0,2	5,14±0,63*	6,8±0,15#	6,9±0,25#
HGB, г/л	134,0±3,8	112,3±3,8*	132,3±2,6#	132,7±2,5#	140,7±1,7	87,5±5,30*	138,3±3,5#	139,3±2,5#
PLT, 109/л	336,7±10,7	212,0±12*	333±12,3#	336±13,2#	247,7±2,9	155,5±1,8*	245,3±1,9#	246,7±1,5#

Изох: * - p<0,05 соғломга нисбатан, # - p<0,05 назоратга нисбатан олинди. 2-жадвалда келтирилган натижаларга кўра, битта (*) қўйилганларга соғлом ҳайвонларга нисбатан ва (#) қўйилганлар эса назоратдаги ҳайвонларга нисбатан статискада фарқ бор.

Иммун тизими ҳужайраларининг автоматлаштирилган гематология анализатори Dymind DH36 да олинган кўрсаткичлари 7 кун давомида касалликнинг бошланғич босқичи ва ташқи муҳит таъсирида лейкоцитларнинг паст даражада (соғлом-2,84±0,13; назорат-0,95±0,08; С4-2,51±0,17) бўлганлигини кўрсатди. 14 кун ичида эса уларнинг миқдори касалликнинг ривожланиши таъсирида мос равишда кўпайди (соғлом-21,1 ±2,2; назорат-12,9±1,1; С4-10,2±0,5). Эритроцитлар ва тромбоцитларнинг миқдори дастлабки 7 кун ичида соғлом ҳайвонлар гуруҳига нисбатан тажриба гуруҳида анча паст кўрсаткичга эга бўлди. 14-кунга келиб, назорат ва тажриба гуруҳлари кўрсаткичлари яна пасайган. Гемоглобин миқдори 14 кун давомида соғлом ҳайвонлар ва тажриба гуруҳларида кўтарилган (соғлом-134,0±3,8 дан 140,7±1,7

гача, С-4 - 132,7±2,5 дан 139,3±2,5 гача), назорат гуруҳида эса янада пасайган (112,3±3,8 дан 87,5±5,30 гача).

Тадқиқотдан олинган натижалар асосида С-4 моддасининг жигарни муҳофаза қилувчи таъсири унинг антиоксидантлик хоссалари билан боғлиқлигини тахмин қилиш мумкин [7]. С-4 моддасининг Фосфоглив препарати каби мембранани барқарорлаштирувчи фаолликка эгалиги ички антиоксидант тизимнинг самарадорлигини оширади, бунда қон томирлар ўтказувчанлигининг издан чиқиши ва ферментлар кўрсаткичларининг ортиб кетиши бартараф этилади. Эътиборли томони шундаки, С-4 нинг Фосфогливга нисбатан гепатопротекторлик хоссасининг юқорилиги, бу моддани профилактика мақсадида объектив равишда гепатопротектор сифатида фойдаланишга тавсия қилиш имконини беради.

ХУЛОСА

1. Табиий таркибли супрамолекуляр комплекс С-4 гепатопротекторлик фаолликка эга.

2. С-4 моддасининг жигарни муҳофаза қилувчи таъсири профилактика мақсадида объектив равишда гепатопротектор сифатида фойдаланишга тавсия қилиш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Всемирная организация здравоохранения, 2017 г. Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. Женева.
2. Parveen A., Singh A., Rajendiran A., Jough S. S., Verma S. K. Herbal elicited Hepatoprotection and Hepatotoxicity–A Comprehensive Review //Asian Journal of Pharmaceutical Research. – 2022. – Т. 12. – №. 2. – С. 155-161.
3. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Хронические заболевания печени: фокус на поликомпозиционные растительные гепатопротекторы антиоксиданты //Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 4. - С. 70-76.
5. Okovityi S. V., Raikhelson K. L., Prikhodko V. A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2022. – 203 (7): С. 5–20. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
6. Методические рекомендации по доклиническому изучению общетоксического действия лекарственных средств. / Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. С.13-23 //Под ред. Миронова А.Н.- М.-1012.-с.944.
7. Махмудов Л. У., Т. Ф. Арипов, Н. Л. Выпова, З. М. Ботирова, Н. Б. Нурбекова, Х. А. Юлдашев, Р. С. Эсанов, М. Б. Гафуров, Н. А. Тагайалиева. Антирадикальные и гепатопротекторные свойства комплексов моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты с аминокислотами и фенольными соединениями // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86. - № 3. – С. 23-28.

УДК: 616.36-002. 1-091-092-613.1

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕТРАЦИКЛИНОВОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА

Мелибобоев А.Н., Ахмедов К.Х.
Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Eksperimental tetratsiklinli toksik gepatitda jigarning morfologik xususiyatlarini issiq iqlim sharoitida dinamikada o'rganish.*

Material va usullar. *Tajribalar aralash populyatsiyadagi 32 ta erkak kalamushlarda o'tkazildi. Ularga 5 kun davomida kuniga bir marta 500 mg/kg og'rligi hisobiga tetratsiklin kiritildi. Nazorat guruhi sifatida intact kalamushlar olindi. Tahlil tajribaning 5-10 va 15-kunlarida o'tkazildi. Standart usul bo'yicha tayyorlangan buyrakning gistologik preparatlari gematoksilin va eosin bilan bo'yalgan. Morfometrik tahlil o'tkazildi.*

Xulosa. *Issiq iqlim sharoitida eksperimental tetratsiklinli toksik gepatit bilan jigarning gistologik tuzilishi buziladi. Tajriba davomiyligi bilan jigarda gistologik o'zgarishlar kuchayadi. Bu buzilishlarning barchasi apoptoz jarayonini yanada kuchaytiradi.*

Kalit so'zlar: *dori-darmonligepatit, jigar, tajriba, morfologiya.*

SUMMARY

The aim of the study: *To study the morphological features of the liver in experimental tetracycline toxic hepatitis in dynamics in a hot climate.*

Materials and methods. *The experiments were carried out on 32 outbred male rats of a mixed population. They were injected with tetracycline 500 mg / kg of body weight enterally once a day for 5 days. Intact rats were taken as a control group. The analysis was carried out on the 5th-10th and 15th days of the experiment. Histological preparations of the kidney, made according to the standard method, were stained with hematoxylin and eosin. Morphometric analysis was performed.*

Conclusion. *With experimental tetracycline toxic hepatitis in a hot climate, the histological structure of the liver is disturbed. Histological changes in the liver are aggravated with the duration of the experiment. All these disorders further enhance the process of apoptosis.*

Keywords: *drug-induced hepatitis, liver, experiment, morphology.*

По данным источников литературы и интернет-ресурсов, лекарственное повреждение печени (ЛПП) является лидером среди патологий печени, становясь ведущей причиной трансплантации печени в США и Европе. В настоящее время вследствие высокой доступности лекарственных препаратов (ЛП) и ростом объема фармацевтического рынка прослеживается четкая тенденция к росту количества случаев ЛПП в России и во всём мире. Согласно статистике по данным глобальной базы данных VigiBase всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество неблагоприятных реакций на лекарства увеличилось на 18% только за период 2015-2016 гг, что говорит о необходимости принятия мер, направленных на улучшение качества диагностических и лечебных мероприятий относительно лекарственных поражений печени [1,2.].

В конечном итоге лекарственная токсичность приводит к повреждению гепатоцеллюлярной ткани несколькими молекулярными путями, включая прямую гепатотоксичность, врожденные и адаптивные иммунные реакции. Лекарства или их метаболиты, такие как распространенный анальгетик ацетаминофен, могут вызывать прямую гепатотоксичность за счет накопления активных форм кислорода и митохондриальной дисфункции. И врожденный, и адаптивный иммунный ответ играют решающую роль в идиосинкразическом ЛПП. [3]

Патогенез медикаментозных поражений печени, несмотря на многочисленные исследования, изучен недостаточно. Выделяют три механизма лекарственного поражения печени: прямое токсическое действие препарата на клетки печени; токсическое действие метаболитов лекарственных средств; иммуноаллергические поражения печени (идиосинкразия). В настоящее время прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты встречается крайне редко, вследствие ужесточения контроля за побочным действием лекарственных препаратов. Токсическое действие метаболитов ЛС можно представить в следующей последовательности: первая фаза – метаболизм лекарственных препаратов; вторая фаза – биотрансформация лекарственных метаболитов; экскреция продуктов биотрансформации с желчью или мочой [4,5]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить морфологические особенности печени при экспериментальном тетрациклиновом токсическом гепатите в динамике в условиях жаркого климата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 32 белых беспородных крысах–самцах смешанной популяции с исходной массой 180-200 гр., содержащихся в лабо-

раторном рационе в условиях вивария в течение 15 дней. Им вводили тетрациклин 500 мг/кг массы тела энтерально 1 раз в сутки в течение 5 дней. В качестве контрольной группы были взяты интактные крысы. Анализы проводили на 5-10-е и 15-е сутки эксперимента. Гистологические препараты почек, изготовленные по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Выполняли морфометрический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование проводилось в патоморфологической лаборатории Национального детского медицинского центра.

Гистологическое исследование печени у интактных крыс показало,что баллочно-радиарная структура видна отчетливо, в 1-2-3 зонах гистоархитектоника не нарушена, терминальная вена в отдельных участках имеет расширения, они полнокровны, синусоиды в пределах нормы. Гепатоциты расположены компактно, цитоплазма зрелая, обильная, базофильно зернистая. Ишемические некрозы отсутствуют. Портальные тракты в пределах нормы (рис 1,2).

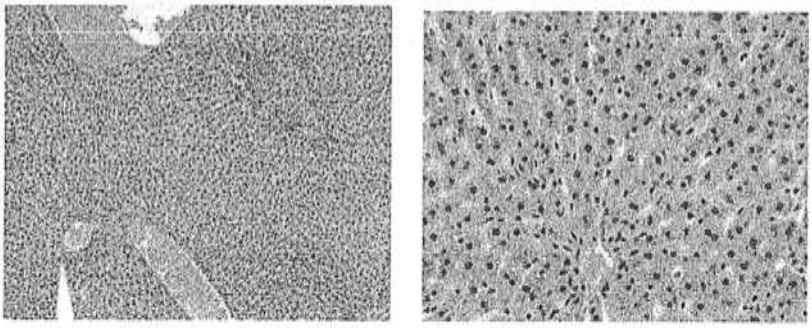


Рис.1, 2. Гистологическое исследование печени у интактных крыс соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования печени у опытной группы незначительно изменились после 5 суток: центрлобулярная (1-зона) баллочно-радиарная структура видна отчетливо, терминальная вена имеет расширения, количество их увеличено, они полнокровны, синусоиды в пределах нормы. Гепатоциты расположены компактно, цитоплазма зрелая, обильная, базофильно зернистая. Во всех зонах (I-перипортальная, II-среднелобулярная, III-центрлобулярная) ишемические некрозы отсутствуют. Единичные портальные тракты инфильтрированы нейтрофилами (рис 3,4).

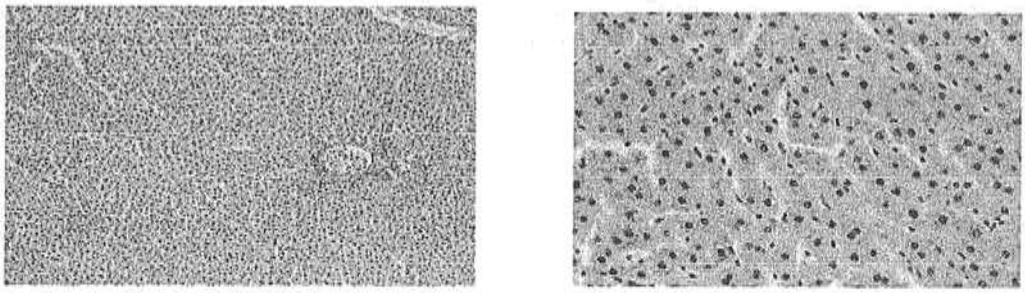


Рис.3, 4. Гистологическое исследование печени у крыс через 5-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

В динамике эксперимента (10-е сутки) центрлобулярная баллочно-радиарная структура нечеткая, терминальные вены резко расширены, отельные кистозные, количество их увеличено, полнокровны, центрлобулярные синусоиды расширены, гепатоциты набухшие. Во 2 и 3 зоне гепатоциты расположены компактно, ишемические некрозы отсутствуют. В портальных трактах более выраженная нейтрофильная инфильтрация (рис. 5, 6).

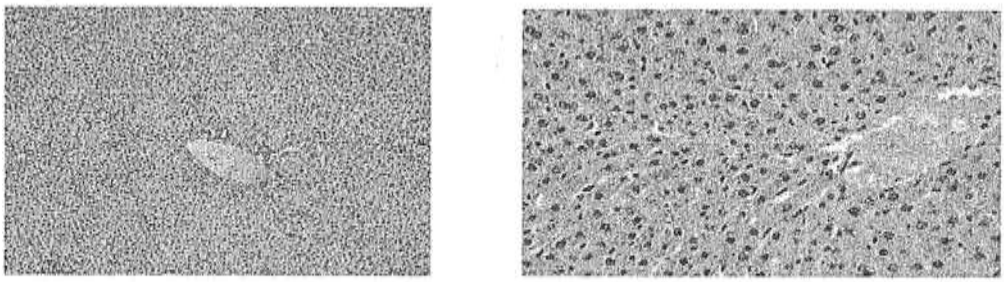
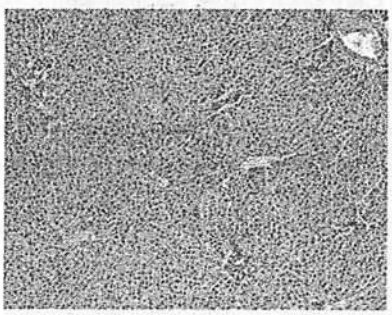


Рис. 5, 6. Гистологическое исследование печени у крыс через 10-суток соответственно с увеличением ×10 и ×40.

На 15-сутки эксперимента присоединяется отек и расширение пространства Диссе, гепатоциты набухшие, апаптоз. Дистрофия гепатоцитов.



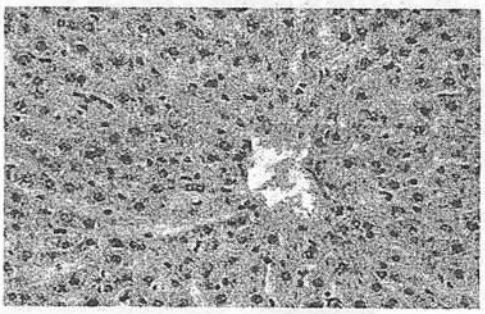


Рис.7, 8. Гистологическое исследование печени у крыс через 15-суток соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Таким образом при нашем исследовании, получены следующие

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном тетрациклиновом токсическом гепатите в условиях жаркого климата нарушается гистологическая структура печени.

2. Гистологические изменения в печени усугубляются по мере длительности эксперимента.

3. Все эти нарушения в дальнейшем усиливают процесс апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.С., Марелова Е.Ю., Аблямитов Э.М. Взгляд на лекарственные поражения печени при противотуберкулезной химиотерапии. Клинический случай // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт: Сборник статей 39 международной научно-практической конференции, Белгород, 14 июня 2021 года. Белгород: ООО ГиК, – 2021. – С. 231-237.
2. Аликулов И. Т., Нигина Б. Поражение печени под влиянием лекарственных средств: современные взгляды на этиологии, патогенез, клиническое течение. – 2022.
3. Каримов Р. Н., Юнусов А. А. Лекарственные поражения печени и аспекты применения гепатопротекторов в практической медицине //in Library. – 2021. – Т. 21. – №. 1. – С. 77-82.
4. Лазебник Л. Б. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №. 2 (174). – С. 29-54.
5. K.Kh. Akhmedov, M.A.Ergashcv, A. U. Ibragimov "Features of biochemical parameters of blood serum of rats with extrahepatic cholestasis" Uzbek Medical Journal. – 2020. – P. 6-12.

УДК 619:615.9:616-099

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО RHUS CORIARIA (доклинические исследования безопасности)

Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Тагайалиева Н.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.
Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Tibbiyot amaliyotda Rutan preparatini qo'llash xavfsizligini ilmiy usullarda baholash va isbotlash.*

Materiallar va usullar. *Rutanning umumiy va o'tkir zaharlash ta'siri bir martalik oshqozonga yuborish hamda venaga kiritish orqali tana vazni 20±2 g bo'lgan 55 ta erkak va urg'ochi zotsiz oq sichqonlarda, tana vazni 140±10 g bo'lgan 55 ta erkak va urg'ochi zotsiz oq kalamushlarda o'rgani li. O'rtacha o'lim dozasi (LD50) Lichfild va Uilkokso usulida va zaharlilik sinfi OECD ko'rsatmalariga muvofiq aniqlandi. Rutanning kumulyativ xususiyatlarini baholash tadqiqotlari Lim R.K.S. et al. bo'yicha sichqonlar oshqozoniga kiritilib aniqlangan LD50 asosida o'tkazildi.*

Olingan natijalar. *Rutanning o'tkir zaharliligi sichqonlar oshqozoniga bir marta kiritilganda, o'rtacha o'lim dozasi LD50 5600 mg/ kg (4400,7200) tashkil etib, ushbu preparat zaharliligi bo'yicha kimyoviy moddalarning VI sinfiga, kalamushlar uchun esa bu ko'rsatkich - 4800 mg/kg (3500,6500) bo'lib, kimyoviy moddalarning V sinfiga mansubligi aniqlangan. Rutan sichqon va kalamushlarga bir marta vena orqali kiritilganda LD50 = 73 (50-100) mg/kg bo'lib, u zaharliligi bo'yicha kimyoviy moddalarning IV sinfiga (kam zaharli moddalar) mansubligi ko'rsatib berildi. Rutanning sichqonlar oshqozoniga kiritilib aniqlangan kumulyatsiya koeffitsiyenti 12,72 tashkil etib, bu uning kuchsiz kumulyativ xossaga egaligini ko'rsatadi (Kk>5).*

Xulosa. *Remdesivir, Favipiravir kabi dastlqabki davolash yonalishi o'zgartirilgan dori prepartlarining koronavirus infektsiyasiga qarshi qo'llash bo'yicha olingan ma'lumotlarni qiyosiy o'rganish natijalari Rutan preparati og'iz orqali kiritilganda, LD50 = 1000 mg/ kg bo'lgan Remdesivir va LD50 = 1500 mg/kg bo'lgan Favipiravir prepartlariga nisbatan zaharsiz va zararsiz ekanligini ko'rsatdi.*

Kalit so'zlar: *tanninli totim Rhus coriaria L., Rutan, o'tkir zaharlilik, kumulyatsiya.*

SUMMARY

The aim of the study. *Obtaining, by scientific methods, assessments and evidence of the safety of using Rutan in medical practice.*

Material and research methods. *The general effect and acute toxicity of Rutan after a single intragastric and intravenous administration were determined on 55 white outbred mice weighing 20±2 g of both sexes and 55 rats of both sexes weighing 140±10 g, 5 animals per group. The median lethal dose (LD50) was determined by the Lichfield and Wilcoxon method. The toxicity class was determined according to the OECD guidelines. The study of the cumulative properties of the drug Rutan in mice was carried out according to Lim R.K.S. et al. based on the determined LD50 for mice when administered intragastrically.*

Results. *In the study of acute toxicity of Rutan with a single intragastric administration, the semi-lethal dose of LD50 for mice was 5600 mg/kg (4400-7200) (VI toxicity), for rats - 4800 mg/kg (3500-6500) (V class of toxicity). With a single intravenous injection in mice and rats, LD50 = 73 (50-100) mg / kg, which corresponds to the IV class of substance toxicity (Low toxicity). The cumulation coefficient of Rutan, determined for mice after intragastric administration, is more than 12.72, which corresponds to the assessment of the action of Rutan as a drug with weak cumulative properties (Kk > 5).*

Conclusion. *A comparative study of the data obtained with the repurposed drugs used for the treatment of coronavirus infection showed that Rutan, in comparison with Remdesivir with an LD50 = 1000 mg/kg and Favipiravir with an LD50 = 1500 mg/kg, is a relatively non-toxic and harmless drug when administered orally.*

Keywords: *tannic sumac Rhus coriaria L., Rutan, acute toxicity, cumulation.*

Пандемия вирусной инфекции COVID-19, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), вызвала серьезный коллапс во всех сферах деятельности современного человека и показала неготовность медицинских служб к такого рода испытаниям. Из-за высокой трансмиссивности этого возбудителя исследователи до сих пор пытаются справиться с лечением и профилактикой этого заболевания. Масштабы этой пандемии стимулировали перепрофилирование многочисленных лекарств с целью быстрого сдерживания заболеваемости, смертности и распространения вирусной инфекции, что доказано рядом доклинических и клинических испытаний. Эффективными

против ковидной инфекции оказались: противомалярийные препараты (гидроксихлорохин или хлорохин); ингибиторы протеазы вирусов (лопинавир/ритонавир, дарунавир, данопревир); иммуномодуляторы: глюкокортикостероиды, моноклональные антитела, блокирующие эффекты интерлейкина ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и ИЛ-1 (анакинра, канакинумаб), и ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб, руксолитиниб); ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы (фавипиравир, ремдесивир); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и др. Однако, для многих этих препаратов показана высокая токсичность и наличие противопоказаний, что явилось сдерживающим фактором для широкого применения [9].

В Республике Узбекистан ранее проведенными исследованиями была установлена эффективность препарата Рутан 25 мг, разработанного на основе сумаха дубильного Rhus coriaria, произрастающего на территории нашей страны. Было показано, что препарат Рутан обладает высокой противовирусной активностью и действует на штаммы вирусов гриппа А и В [5]. На основании результатов клинических испытаний, полученных на кафедрах ВОП-терапии, аллергологии Ташкентской Медицинской Академии, в 1 городской клинической больнице г. Ташкента и 2 Республиканской клинической больнице, в 2015 году Министерством Здравоохранения РУз лекарственная форма препарата «Рутан, таблетки 0,025» рекомендована к применению в медицинской практике в качестве противовирусного препарата для лечения вирусов гриппа A-H3N2 и H1N1, гриппа В (регистрационное удостоверение Главного Управления по Контролю Качества Лекарственных средств и Медицинской техники Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан DV/M 00339/09/15).

Препарат Рутан получен из надземной части сумаха дубильного Rhus coriaria семейства Anacardiaceae, для которого отмечен ряд биологических эффектов, в том числе и противовирусный [7], и состоит из суммы полифенолов, представленных пятью гидролизируемыми танинами [17]. В основе механизма вирулицидного действия этих компонентов лежит прямое ингибирование двух основных ферментативных систем вируса SARS-Cov-2: 3CLpro (3С-подобная протеаза, главная протеаза – Main protease, MPro) и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) [4]. Наличие подобной активности также выявлено у гидролизируемых танинов, выделенных из Сумаха копалового Rhus copallinum [11]. Кроме этого, в дополнение к ингибированию 3CLpro для танинов выявлено ингибирование протеазы на поверхности клетки-хозяина TMPRSS2, что усиливает противовирусный эффект [16].

Как известно, RdRp ответственна за процессы репликации и транскрипции коронавирусов, 3CLpro – за процессинг полипротеинов вируса SARS-CoV-2 и получение функциональных вирусных белков Nsp4-Nsp16. Эти белки ответственны за репликацию и транскрипцию вирусного генома, а также играют роль в других важных процессах жизни вируса, таких как трансляция, расщепление и модификация белков, и синтез нуклеиновых кислот. Дополнительно в недавно проведенных исследованиях было обнаружено, что сам фермент 3CLpro представляет собой критический антииммунный эффектор, который дозозависимо подавляет экспрессию и транскрипцию стимулированных интерфероном генов за счет расщепления гистондеацетилазы (HDACs) и блокирования эффектора этих генов. Все эти эффекты позволяют коронавирусу уклониться от вирусного иммунитета и наладить репликацию вируса. В итоге эта развернутая атака на иммунитет больного человека приводит к значительному снижению защитных сил организма, что является одной из важных причин развития постковидного синдрома [13].

В этой связи наличие у препарата Рутан иммуномодулирующих свойств [5] является преимуществом перед другими противовирусными препаратами, а также предполагает перспективность его применения для уменьшения проявлений постковидного синдрома за счет биологических свойств танинов (антибактериальные, антиоксидантные, противогрибковые, противодиабетические, кардиопротекторные, противовоспалительные, противоопухолевые) [15].

Однако, в литературе имеются противоречивые данные по токсичности танин-содержащих продуктов. Так, для экстракта густого водно-спиртового из незрелых плодов ореха грецкого, богатого танинами, производными эллаговой кислоты, была показана относительная безвредность, LD50>5000 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении [2]. Растительный экстракт Galla Rhois, обогощенный галлотаннинами, при пероральном введении в дозе 250, 500 и 1000 мг/кг массы тела/день в течение 14 дней также не вызывает какой-либо специфической токсичности в органах – в печени и почках [10].

В тоже время есть сведения, что галлотаннин – продукт компании Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), оказывает токсическое действие на клетки рака молочной железы человека (MDA-MB-231), заметно снижая их жизнеспособность при EC50 < 25 мкм за счет образования активных форм кислорода, приводящих к изменению окислительно-восстановительного статуса клеток [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получение научными методами оценок и доказательств безопасности использования препарата Рутан в медицинской практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Субстанция препарата Рутан представляет собой лиофилизированный порошок белого цвета с сероватым оттенком.

Животные. Доклинические исследования общей токсикологии субстанции препарата Рутан прове-

дены на мышах и крысах. Животные находились в стандартных условиях в свободном доступе к корму и воде. Манипуляции с лабораторными животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [8].

Определение острой токсичности. Общее действие и острую токсичность Рутана при однократном внутрижелудочном и внутривенном введениях определяли на 55 белых беспородных мышах массой 20±2 г обоего пола и 55 крысах обоего пола массой 140±10 г, по 5 животных в группе. Водный раствор Рутана мышам и крысам вводили внутрижелудочно в дозах 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000 мг/кг, внутривенно - в дозах 30, 50, 70, 80, 100 мг/кг. За состоянием и выживаемостью мышей и крыс наблюдали в течение 14 дней после введения препарата. Среднюю летальную дозу (LD50) определяли по методу Личфилда и Уилкоксона [1]. Класс токсичности определяли согласно руководству OECD [14].

Определение кумуля тивных свойств. Изучение кумулятивных свойств п епарата Рутан на мышах проводили по Lim R.K.S. .t al. исходя из определенной LD50 для мышей при внутрижелудочном введении [12]. Первые 4 дня препарат вводили в дозе 560 мг/кг (0,1 LD50), затем каждые последующие 4 дня дозу увеличивали и вводили соответственно по 840 мг/кг (0,15 LD50), 1232 мг/кг (0,22 LD50), 1904 мг/кг (0,34 LD50), 2800 мг/кг (0,50 LD50), 4200 мг/кг (0,75 LD50), и 6272 мг/кг (1,12 LD50). Коэффициент кумуляции (Кк) вычисляли как отношение суммарной дозы, полученной организмом при многократном дробном введении вещества в количестве, равном среднесмертельной дозе LD50 (LD50 кумуляция), к той же величине, но при однократном введении (LD50). Качественную оценку величины Кк вели по шкале Л.И. Медведя и соавт. в модификации Б.И. Люблиной [3], где

Кк <1 соответствует Сверхкумуляции;
Кк = 1–2,2 – Выраженной кумуляции;
Кк = 2,2–5 – Средней кумуляции;
Кк >5 – Слабой кумуляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее действие и острая токсичность субстанции препарата Рутан

В испытании на острую токсичность наибольшая пероральная доза введенного препарата на мышь и крысу составила 8000 мг/кг/сут. При этом в дозах 3000, 4000 мг/кг клиника отравления препарата проявлялась в виде вялости, угнетённости животных, которые проходили через 30-40 минут после введения. При применении более высоких доз угнетённость животных усиливалась и наступала выборочная гибель крыс и мышей в течение 24-48 часов. Так, у мышей в дозе 5000 мг/кг погибла одна, в дозе 6000 мг/кг – 3, в дозе 7000 мг/кг – 4, в дозе 8000 мг/кг – 5 из 5 животных. По расчетам, LD50 у мышей при внутрижелудочном введении составляет 5600 (4400,72000) мг/кг (табл.1), что соответствует VI классу токсичности веществ (Относительно безвредно), LD50 > 5000 мг/кг.

У крыс наблюдалась схожая картина. В дозе 5000 мг/кг погибло 2; в дозе 6000 мг/кг – 3; 7000 мг/кг – 4; 8000 мг/кг –5 из 5 животных. Средние летальные дозы (LD50) представлены в табл.1. LD50 для крыс составляет 4800 (3500,6500) мг/кг, что соответствует V классу токсичности веществ (Практически нетоксично), 2000 < LD50 < 5000 мг/кг.

Внутривенное введение субстанции препарата Рутан мышам привело к резкому повышению токсичности (табл. 1). Так, в дозе 30 мг/кг субстанция Рутана не оказывала существенного влияния на поведение животных. В дозе 50 мг/кг субстанция препарата Рутан вызвала некоторое угнетение животных и снижение болевой чувствительности. Через час состояние животных нормализуется. Гибели мышей нет. На следующий день пала 1 мышь из 5. В дозе 70 и 80 мг/кг отмечается общее угнетение, снижение болевой чувствительности (на щипки хвоста пинцетом). Отмечается мышечная слабость. Через 30 минут болевая чувствительность восстанавливается, но общее угнетение мышей сохраняется. В день введения пали в обеих дозах 1 мышь из 5. На следующий день пали еще в дозе 70 мг/кг – 1 и в дозе 80 мг/кг – 2 мыши. От дозы 100 мг/кг, картина отравления животных, аналогична, но более выражена. В день введения пали 2 мыши из 5. На следующий день – еще 2 мыши, а на 3-й день еще 1 мышь, то есть от дозы 100 мг/кг пали все 5 мышей в течение 3-х дней. LD50 субстанции препарата Рутан при в/в введении у мышей составила 73(50-100) мг/кг, что соответствует IV классу токсичности веществ (Малотоксично), LD50 = 41-300 мг/кг.

Аналогичная картина токсического воздействия субстанции препарата Рутан на организм крыс наблюдается при внутривенном введении тех же доз: от 30 до 100 мг/кг. Гибель одного животного зафиксирована при введении 50 мг/кг. В дозе 70 мг/кг Рутан вызвал гибель 2 из 5 крыс. В день введения 80 мг/кг погибло 4 из 5 животных. От дозы 100 мг/кг пали все 5 мышей в течение 2-х дней. Соответственно, LD50 у крыс при внутривенном введении составляет 73(50-100) мг/кг (табл.1), что соответствует IV классу токсичности веществ (Малотоксично), LD50 = 41-300 мг/кг.

Как видно из полученных результатов, внутривенное введение препарата Рутан приводит к повышению его токсичности, в связи с чем для дальнейших доклинических и клинических исследований рекомендуется введение препарата per os.

Таблица 1

Животные	Путь введения	ЛД50, мг/кг	Доза мг/кг	Число животных	
				всего	погибло
Мыши	в/ж	5600 (4400,7200)	3000	5	0
			4000	5	0
			5000	5	1
			6000	5	3
			7000	5	4
			8000	5	5
Крысы	в/ж	4800 (3500,6500)	3000	5	0
			4000	5	0
			5000	5	2
			6000	5	3
			7000	5	4
			8000	5	5
Мыши	в/в	73(50-100)	30	5	0
			50	5	1
			70	5	2
			80	5	3
			100	5	5
Крысы	в/в	73(50-100)	30	5	0
			50	5	1
			70	5	2
			80	5	4
			100	5	5

Кумулятивные свойства субстанции препарата Рутан

Результаты исследования кумулятивных свойств препарата Рутан приведены в табл. 2. Первая гибель животного зафиксирована на 21 день эксперимента после введения суммарной дозы 14500 мг/кг (при дозе введения 0,75 ЛД50 =4200 мг/кг). Гибель второго животного наблюдалась на 26 день эксперимента после введения суммарной дозы 58688 мг/кг и еще двух – на 28 день после введения 71232 мг/кг. Всего погибло 4 из 10 животных, за 28 дней выжившие животные (6 из 10) получили суммарную дозу препарата Рутан 12,72* LD50, что соответствует более 71232 мг/кг за весь период, при этом не было достигнуто ЛД50 кумуляция, т.е. ЛД50 кумуляция >71232мг/кг.

Коэффициент кумуляции Рутана равен:

Кк = 12,72.

Коэффициент кумуляции Рутана, определенный для мышей, составляет более 12,72, что соответствует оценке действия Рутана как препарата со слабыми кумулятивными свойствами (Кк>5).

Таблица 2

Изучение кумуляции методом субхронической токсичности

Дни введения	Число погибших/ число животных в группе	Доля от LD50 при однократном введении	LD50 =5600 мг/кг
1-4	0/10	0,1	560
5-8	0/10	0,15	840
9-12	0/10	0,22	1232
13-16	0/10	0,34	1904
17-20	0/10	0,50	2800
21-24	1/10	0,75	4200
25-28	4/10	1,12	6272

Таким образом, проведенные исследования острой токсичности и кумулятивных свойств препарата Рутан показали, что при однократном внутрижелудочном введении Рутана LD50 для мышей составляет 5600 мг/кг (4400,7200) (VI токсичности), для крыс – 4800 мг/кг (3500,6500) (V класс токичности). При однократном внутривенном введении у мышей и крыс LD50=73 (50-100) мг/кг, что соответствует IV классу токсичности веществ (Малотоксично). Коэффициент кумуляции Рутана, определенный для мышей при внутрижелудочном введении, составляет более 12,72, что соответствует оценке действия Рутана как препарата со слабыми кумулятивными свойствами (Кк>5). В связи с полученными данными, дальнейшие исследования рекомендовано проводить при внутрижелудочном введении Рутана.

Сравнительное изучение полученных данных с применяемыми перепрофилированными препаратами для лечения коронавирусной инфекции показало, что Рутан в сравнении с Ремдесивиром, имеющим LD50 = 1000 мг/кг и Фавипиравиром, имеющим LD50 = 1500 мг/кг является относительно нетоксичным и безвредным препаратом при пероральном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Гос. изд. мед. лит., Ленинград (1963). – Л, 1963. – 150 с.
2. Залигина Є.В., Подплетня О.А., Слэсарчук В.Ю. Исследование острой токсичности и противовоспалительного действия экстракта густого водно-спиртового из незрелых плодов ореха грецкого. // Украинский биофармацевтичний журнал. – (2). – 44-48.
3. Основы общей промышленной токсикологии (руководство). Под ред. Н.А. Толоконцева и В.А. Филова. – Л., "Медицина".– 1976, – 304 с
4. Салихов Ш.И., Ajiaikebaier AISA, Jingshan SHEN, Yechun XU, Huaqiang XU, Gengfu XIAO, Xiangrui JIANG, Leike ZHANG, Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Мирзаахмедов Ш.Я., Абдулладжанова Н.Г., Бердиев Н.Ш. Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов. Патент IAP 06574 от 21.09.2021.
5. Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов Э.В., Абдулладжанова Н. Г. Средство, обладающее противогриппозным действием. Патент IAP 04524 от 31.07.2012.
6. Adeyemi O. S. Gallotannin promotes cellular death through alteration of redox status //Comparative Clinical Pathology. – 2018. – T. 27. – C. 1269-1272.
7. Biniaz Y., Ahmadi F., Niazi A., & Afsharifar A. Antiviral Activity of Three Plant Species, Rhus coriaria, Chenopodium quinoa, and Ailanthus altissima against Tobacco Mosaic Virus. // Journal of Agricultural Science and Technology. – 2023. – P.199-211.
8. European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. September 22, 2010.// Official Journal of the European Union, L 276/33 – L276/79.10.7150/ijbs.74676
9. Fragkou P.C., Belhadi D., Peiffer-Smadja N., Moschopoulos C.D., Lescure F.X., Janocha H., Tsiodras S. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19 // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – V.26(8). – P. 988-998.
10. Go J., Kim J. E., Koh E. K., Song S. H., Seung J. E., Park C. K., Hwang D. Y. Hepatotoxicity and nephrotoxicity of gallotannin-enriched extract isolated from Galla Rhois in ICR mice. // Laboratory Animal Research. – 2015. – V.31. – P.101-110.
11. Li H., Xu F., Liu C., Cai A., Dain J. A., L, D., & Ma H. Inhibitory effects and surface plasmon resonance-based binding affinities of dietary hydrolyzable tannins and their gut microbial metabolites on SARS-CoV-2 main protease // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2021. – V.69(41). – P.12197-12208. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03521
12. Lim R.R. at all. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. // Arch. Intern.Pharm. Ther. – 1961. – V.130. – P. 336–352
13. Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. // Science. – 2022. – V. 375(6585). – P.1122-1127.
14. OECD, Test No420:2001 Оценка острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы.
15. Toprak S., Islek C. Rhus coriaria: A Review of Phytochemical and Biopharmaceutical Properties // Plants as Medicine and Aromatics. –2022. – CRC Press. – P. 75-86.
16. Wang S. C., Chou I. W., Hung M. C. Natural tannins as anti-SARS-CoV-2 compounds //International Journal of Biological Sciences. – 2022. – V. 18(12). – P. 4669.
17. Ziyavitdinov Z.F., Oshchepkova Y.I., Abdulladzhanova N.G., Salikhov S.I. Structure of polyphenols of leaves tanning sumac rhus coriaria l. // Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya. – 2020. – V.1. – P.133–140. DOI: 10.14258/jcprm.2020016316

УДК 547.982/83/84:578.834.1.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО RHUS CORIARIA ДЛЯ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Салихов Ш.И.*, Ощепкова Ю.И.*, Зиявитдинов Ж.Ф.*, Ajiaikebaier AISA**, Jingshan SHEN, Бердиев Н.Ш.*, Мирзаахмедов Ш.Я.*
*Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз,
**Xinjiang Technical Institute of Physics & Chemistry Chinese Academy of Sciences
Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. *Moddalarni skrining qilish, virusga qarshi preparatlarni saralabh va ularning asosida koronavirus infeksiyasini davolash uchun samarali xavfsiz preparatni yaratish.*

Materiallar va tadqiqot usullari. *Vero E6 hujayralarida virusga qarshi faollik real vaqt rejimida hujayra supernatantidagi virus nusxalari sonini miqdoriy jihatdan fluorestsentsiyalovchi PZR (qRT-PCR) yordamida aniqlandi. Ingibirlanish darajasi virusning nusxalari soniga qarab hisoblab chiqilgan va 50% samarali kontsentratsiya (EC50) esa, GraphPad Prism 8.0 dasturi yordamida hisoblangan. SARS-CoV-2 3CLpro proteazaga qarshi birikmalarning ingibirlash faolligini o'lchash uchun florestsent-rezonans energiya uzatish (FRET) usuli qo'llanilgan.*

Olingan natijalar. *Virusga qarshi faollikni o'rganish natijalari Rhus coriaria polifenollaridan iborat bo'lgan Rutan preparatini SARS-CoV-2 virusining ikkita hayotiy ferment tizimini: virusning 3CL pro va RNKga bog'liq RNK polimerazasini samarali ravishda ingibirlashi ko'rsatilgan va undan koronavirus infektsiyalarini davolash uchun virusga qarshu dori sifatida foydalanish mumkinligi aytilgan.*

Xulosa. *Rutan preparatining virusga qarshi faolligini o'rganish va klinik oldi toksikologik tadqiqotlar natijalari Rutan preparatini bemorlarga O'zbekiston Respublikasida klinikada qo'llash uchun tavsiya etish imkoniyatini aniqlash maqsadida kattalar va bolalarda klinik tadqiqotlar O'zbekiston Respublikasining amaldagi qonunchiligi va Xelsinki deklaratsiyasining axloqiy tamoyillariga muvofiq SARS-COV-2 koronavirus infeksiyasi davolashga tekshirish imkonini berdi.*

"Zangiota 1-sonli koronavirus infeksiyasiga chalingan bemorlarni davolashga ixtisoslashtirilgan shifoxona" davlat muassasasi bazasida preparatning kattalar va bolalarda klinik sinovlari muvaffaqiyatli o'tkazildi va uni qo'llash samaradorligi isbotlandi. Klinik sinovlar natijalariga ko'ra, virusga qarshi "Rutan" preparati O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan COVID-19 ning engil va o'rtacha og'irlikdagi bemorlarni davolashda keng qo'llash uchun tasdiqlangan.

Kalit so'zlar: *tanninli sumax Rhus coriaria L., Rutan, 3CL proteaza, RNKga bog'liq RNK polimeraza.*

SUMMARY

The aim of the study. *Screening and selection of the most promising antiviral drugs and the creation of an effective safe antiviral drug for the treatment of coronavirus infection.*

Material and research methods. *Antiviral activity on Vero E6 cells was assessed by quantifying the number of copies of the virus in the cell supernatant using real-time quantitative fluorescent PCR (qRT-PCR). The degree of inhibition was calculated based on the number of copies of the virus, and the 50% effective concentration (EC50) was calculated using GraphPad Prism 8.0 software. The fluorescence resonance energy transfer (FRET) protease assay was used to measure the inhibitory activity of the compounds against SARS-CoV-2 3CLpro.*

Results. *Studies of antiviral activity have shown that Rutan, represented by the sum of polyphenols from Rhus coriaria, effectively inhibits two vital enzyme systems of the SARS-CoV-2 virus: 3CL pro and RNA-dependent RNA polymerase of the virus and can be used as an antiviral drug for the treatment of coronavirus infections.*

Conclusion. *The study of the antiviral activity of the drug Rutan and the results of preclinical toxicological studies made it possible to conduct clinical studies of the drug Rutan in adults and children to identify the possibility of recommending the drug for clinical use in the Republic of Uzbekistan in patients with SARS-COV-2 coronavirus infection in accordance with the current laws of the Republic of Uzbekistan and the ethical principles of the Helsinki declarations.*

Clinical trials of the drug were successfully carried out on adults and children on the basis of the State Institution "Zangiota Specialized Hospital No. 1 for the Treatment of Patients with Coronavirus Infection" and the effectiveness of its use has been proven. According to the results of clinical trials, the antiviral drug Rutan is approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for wide use for the treatment of patients with mild and moderate severity of COVID-19.

Keywords: *tannic sumac Rhus coriaria L., Rutan, 3CL protease, RNA-dependent RNA polymerase.*

Пандемия SARS-CoV-2 представляла собой глобальную угрозу, затрагивающую миллионы людей, и исследователи всего мира пытались быстро разработать терапию для COVID-19. Их усилия в первую очередь были основаны на перепрофилировании лекарств, т.е. на выявлении тех существующих или исследуемых препаратов, которые эффективны при COVID-19 [22,25]. Основными преимуществами перепрофилирования лекарств (в отличие от разработки новых соединений) являются более короткое время процесса и известный профиль риска существующих лекарств [24]. Надежда этой стратегии состояла в том, чтобы найти терапию, снижающую смертность, облегчающую симптомы и/или сокращающую течение болезни. Только в течение первых 100 дней пандемии было проведено и подготовлено к рандомизированным контролируемым испытаниям свыше 689 лекарственных препаратов [17]. Также ученые начали исследовать терапевтические молекулы против COVID-19, используя перепрофилированные препараты.

Было подтверждено, что COVID-19 вызван новым коронавирусом (SARS-CoV-2), геном которого был секвенирован в начале января 2020 года. Геномная последовательность SARS-CoV-2 очень похожа на последовательность SARS-CoV с примерно 79,6% идентичностью последовательности и остается стабильной до настоящего времени. Структура коронавируса представлена лабильными и консервативными белками. Покрывающие поверхность коронавируса белки-шипы (S-белок) в CoV относятся к лабильным белкам, способным мутировать и образовывать новые штаммы коронавируса.

Консервативные белки коронавирусов, представленные протеазой 3CL и РНК-зависимой РНК-полимеразой, гомологичны по своей структуре на 90% [15, 20] и играют определяющую роль в размножении и функционировании вируса SARS-CoV-2 в организме.

3CL протеаза (3CLPro) в SARS-CoV и SARS-CoV-2 имеет идентичность последовательности 96,1%, что делает ее идеальной мишенью для широкого спектра анти-CoV препаратов [19]. Протеазы такого типа широко распространены у вирусов, сходных с коронавирусами таксономических групп, и действуют по сходному механизму. Ингибирование протеазы позволит остановить размножение вируса и существенно уменьшит распространение и функционирование патогенных вирусных белков.

Другой важной системой в размножении вируса является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) – ключевой компонент репликационного аппарата вируса для создания множественных копий генома РНК. RdRp в различных вирусах очень похожи и не аналогичны человеческой полимеразе, поэтому разработка ингибиторов RdRp является потенциальной терапевтической стратегией без риска перекрестных помех с человеческими полимеразами и эффективным лекарственным препаратом против COVID-19. Ингибирование РНК-полимеразы уменьшает размножение вируса.

Биологически активные вещества, особенно гидролизуемые танины, флавоноиды, катехины и др. привлекли большое внимание ведущих исследователей в мире в связи с возможным их использованием для разработки лекарств против коронавируса без побочных эффектов [11,26].

В ряде исследований приводятся данные, что подобранные композиции, включающие несколько флавоноидов, могут быть более эффективными благодаря различной степени аффинного взаимодействия с несколькими мишенями, что в еще большей степени позволяет реализовать преимущества полимишеневых механизмов действия этих соединений.

В институте биоорганической химии на протяжении двадцати лет разрабатываются противовирусные лекарственные препараты из растительного сырья, большим достоинством которых является широкий спектр биологической активности, практическое отсутствие токсичности и высокая эффективность [4,5,6,7].

В связи с тем, что коронавирус SARS-CoV-2, как и большинство вирусных возбудителей острых респираторных вирусных инфекций, является РНК-вирусом, предполагалось, что препараты, разработанные в Институте биоорганической химии и внедренные в медицинскую практику для лечения вирусов гриппа A-H3N2 и H1N1, гриппа B, вируса иммунодефицита человека и других вирусных инфекций, могут подавлять вирус SARS-CoV-2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение скрининга и отбор наиболее перспективных противовирусных препаратов, и создание эффективного безопасного противовирусного препарата для лечения коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

РНК-зависимая РНК полимеразная активность

Реакцию проводили в черном 96-луночном планшете с плоским дном. Реакционная смесь содержит 20 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 10 мМ KCl, 6 мМ $MgCl_2$, 500 мкМ АТФ, 20 мкг/мл поли-U, 0,1 мг/мл БСА и 0,25 мкМ SYTO 9 (50 мкМ маточный раствор в буфере ТЕ. pH 7,5). Реакцию полимеризации инициировали добавлением 250 нМ SARS-CoV-2 RdRP, и флуоресценцию регистрировали в течение 30 минут при 30°C. Для определения констант Km и Vmax для связывания SARS-CoV-2 RdRP с поли-U РНК проводили стандартные реакции в увеличивающихся концентрациях матрицы (0,5–50 мкг/мл) в присутствии АТФ в концентрации 500 мкМ. Кинетические параметры для АТФ были получены из анализов в присутствии возрастающих концентраций этого нуклеотида (200–2250 мкМ) и с использованием 3 мкг/мл поли-U. Значения IC50 были получены из стандартных реакций, проводимых в присутствии 3 мкг/

мл поли-U и 1500 мкМ АТФ и возрастающих концентраций каждого ингибитора. Реакцию останавливали через 60 минут добавлением к образцам 25 мМ ЭДТА. Для определения уровней фоновой флуоресценции параллельно анализировали отрицательный контроль, при этом реакцию останавливали перед добавлением SARS-CoV-2 RdRP.

Клеточные линии и вирусы

Клетки Vero E6 почки африканской зеленой мартышки (ATCC-1586) поддерживали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM) с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS) и 1% пенициллином и стрептомициновыми антибиотиками. Клетки хранили при 37°C в атмосфере с 5% CO2. Штаммы 2019-nCoV-WIV04 были получены из Центра сбора культур микроорганизмов и вирусов и размножены в клетках Vero E6. Все эксперименты с аутентичными вирусами SARS-CoV-2 проводились на объекте уровня биобезопасности 3 Уханьского института вирусологии Китайской академии наук (CAS).

Анализ активности анти-SARS-CoV-2

Клетки Vero E6 предварительно высевали в 48-луночные планшеты (50 000 клеток/лунку) в течение 16–18 ч и обрабатывали средой с градиентной концентрацией веществ 100 мкл/лунку в течение 1 ч. Затем клетки инокулировали SARS-CoV-2 при множественности заражения (MOI) 0,01. Через час супернатант удаляли, клетки промывали PBS и обрабатывали свежей средой, содержащей градиент концентрации веществ по 200 мкл/лунку. Через 24 ч после инфицирования собирали супернатант клеток. Противовирусную активность оценивали путем количественного определения числа копий вируса в супернатанте клеток с помощью количественной флуоресцентной ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Степень ингибирования рассчитывали на основе числа копий вируса, а 50% эффективную концентрацию (EC50) рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.

3CL активность ингибирования протеазы

Для измерения ингибирующей активности соединений в отношении SARS-CoV-2 3CLpro применяли анализ протеазы с резонансным переносом энергии флуоресценции (FRET). Флуорогенный субстрат (Dacyl-KTSAVLQSGFRKME-Edans) был синтезирован компанией GenScript (Нанкин, Китай). Анализ проводили в общем объеме 120 мкл. Вкратце, рекомбинантный 3CLpro SARS-CoV-2 в конечной концентрации 50 нМ смешивали с серийными разведениями каждого соединения в 80 мкл буфера для анализа (50 мМ Трис-HCl, pH 7,3, 1 мМ ЭДТА) и инкубировали в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Реакцию инициировали добавлением 40 мкл флуорогенного субстрата с конечной концентрацией 10 мкМ. После этого сигнал флуоресценции при 340 нм (возбуждение)/490 нм (испускание) измеряли сразу каждые 35 с в течение 3,5 мин с помощью планшет-ридера Bio-Tek Synergy-H1. Инициированные скорости реакций с соединениями, добавленными в различных концентрациях, по сравнению со скоростями, добавленными с ДМСО, рассчитывали и использовали для создания профилей ингибирования. Измерения IC50 проводили для каждого соединения в трех биологических повторностях для каждой точки данных. Эти данные использовали для расчета значения IC50 с помощью нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве препаратов для проведения скрининга на противовирусную активность были взяты стандартизированные гомогенаты и индивидуальные соединения растительного происхождения, среди которых:

Субстанция Рутан – комплекс эллаготанинов, получаемый из сумаха дубильного Rhus coriaria (Totum), включающий пять основных компонентов. Данный препарат успешно прошел клинические исследования и разрешен к применению в медицинской практике МЗ РУз с 2015 г. Рутан обладает высокой противовирусной активностью и действует на широкий спектр вирусов: на штаммы вирусов гриппа А и В, аденовирусы, парамиксовирусы, вирус герпеса, цитомегаловирус.

Субстанция Гетасан – стандартизированный комплекс биологически активных соединений из надземной части герани кровянокрасной Geranium sanguineum, включающий 2 основных компонента. Гетасан обладает выраженным противовирусным действием, ингибируя ВИЧ-инфекцию.

Субстанция Эуфорбин – стандартизированный комплекс биологически активных соединений на основе полифенолов растения Euphorbia ferganensis B.Fedtch, произрастающего в предгорьях Ферганской долины, включающий несколько основных компонентов. Эуфорбин обладает противовирусным действием, эффективно ингибируя ВИЧ-инфекцию.

Субстанция Пунитан – стандартизированный комплекс биологически активных соединений из корок плодов граната (Punica granatum), произрастающего на всей территории Республики Узбекистан. Пунитан обладает выраженным противовирусным действием, ингибируя ВИЧ-инфекцию. По индексу селективности он превосходит в несколько раз зарубежные препараты Невумин, Дуовир, Эфавиренз. Пунитан оказывает подавляющее действие на агглютиногены вирусов гриппа A(H3N2), A(H1N1) и B.

Отобранные образцы были проанализированы в лабораторных условиях на активность против вируса COVID-19 на модельных системах совместно с Шанхайским институтом Медицинских материалов Академии наук КНР.

Таблица 1

Скрининг соединений на активность против вируса COVID-19

№	Наименование	IC50, мкг/мл	CC50, мкг/мл
1	Субстанция Рутан	33,57	107,95
2	R-1	68,16	102,89
3	R-2	88,12	101,54
4	R-3	66,64	101,49
5	Субстанция Гетасан	53,52	100,16
6	G-1	89,17	99,67
7	G-2	25,00	99,92
8	Субстанция Эуфорбин	11,36	119,99
9	E-1	7,81	120,34
10	E-3	59,63	100,65
11	E-4	64,74	100,02
12	E-5	53,07	98,95
13	E-6	61,91	102,18
14	Субстанция Плантагин	28,90	99,02
15	Субстанция Пунитан	39,52	98,34
16	Субстанция Провидин	92,70	99,01

Полученные результаты показали перспективность субстанций и фракций биологически активных веществ, полученных из объектов растительного происхождения.

Для образцов, показавших достаточно высокую степень ингибирования на модельных системах, в экспериментах in vitro было проведено изучение ферментативной активности 3CLpro в системе коронавирусной инфекции.

Таблица 2

Ингибирующая активность в отношении 3CL протеазы SARS-CoV-2

	% ингибирования 3CLpro		
Субстанция Рутан	0,1 мг/мл	0,01 мг/мл	0,001 мг/мл
R-1	97,7	57,0	16,5
R-2	98,0	71,6	7,6
R-3	100,7	72,4	16,0
Субстанция Гетасан	67,7	22,7	9,6
G-1	94,0	54,8	20,7
E-3	33,0	8,6	0,4
E-4	97,9	45,6	14,8
E-5	54,5	19,2	10,8
E-6	97,3	49,9	10,2
Субстанция Провидин	93,0	39,3	13,0

Полученные результаты показали, что субстанции и фракции ингибируют деятельность ключевого фермента гидролазы 3CL вируса SARS-Co-V-2 в дипазоне концентраций от 0,001 до 0,1 мг/мл. Исходя из полученных данных, перспективными противовирусными препаратами являются Субстанции Гетасан и Рутан, проявившие наибольшую ингибирующую активность в экспериментах in vitro.

В связи с тем, что наиболее изученным является Рутан, прошедший клинические испытания в 3-х клиниках Республики Узбекистан, и в 2015 году Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан лекарственная форма препарата «Таблетки «Рутан по 0,025, №20» рекомендована к применению в медицинской практике в качестве противовирусного препарата для лечения вирусов гриппа A-H3N2 и H1N1, гриппа B, основной задачей проводимых исследований в период пандемии было определение эффективности против COVID-19 и изучение возможности перепрофилирования лекарственного препарата Рутан в качестве противовирусного препарата для лечения коронавирусной инфекции у взрослых и детей.

Изучив имеющийся опыт по результатам ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRP) вируса SARS-CoV-2 малыми молекулами [18,21], были проведены эксперименты по изучению ингибирующего действия Рутана in vitro вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1) в клетках MDCK и ферментативной активности RdRP коронавирусной инфекции в сравнении с Фавипиравиром в качестве препарата положительного контроля.

Клинические нерандомизированные исследования фавипиравира показали его положительный эффект при лечении COVID-19, что позволило ВОЗ включить препарат в перечень препаратов для лече-

ния пациентов [27]. Однако фавипиравир обладает как эмбриотоксическим, так и тератогенным действием, и его широкое использование для лечения или профилактики COVID-19 нуждается в дальнейшей оценке [23].

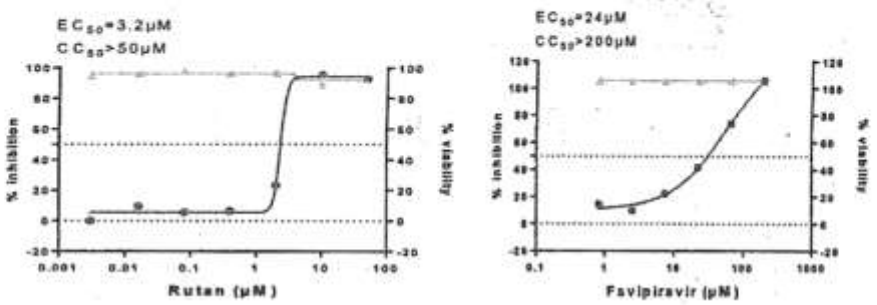
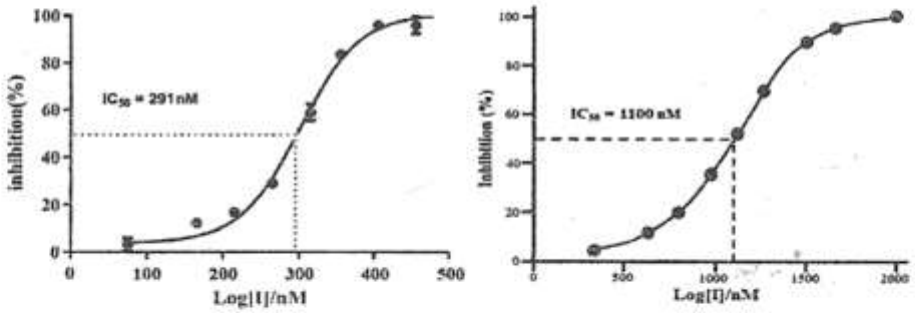


Рис. 1. Активность Рутана и Фавипиравира против вируса гриппа H1N1 в клетках MDCK.

Полученные исследования показали, что противовирусная эффективная концентрация EC50 Рутана по отношению к вирусу гриппа H1N1 проявляется в концентрации в 7,5 раз ниже, чем у Фавипиравира.

Изучениие ингибирующего действия Рутана в системе коронавирусной инфекции проводили в сравнении с Мирицетином – флавоноидом природного происхождения, являющимся ингибитором обратной транскриптазы вируса лейкемии и вируса иммунодефицита человека. Мирицетин взят в качестве модели, как наиболее близкое соединение по природе происхождения.

В результате исследований определено, что Мирицетин ингибирует RdRP SARS-CoV-2 в концентрации IC50 1100 нМ, как показано на рисунке 2. При этом Рутан обладает ингибирующей активностью в отношении RdRP SARS-CoV-2 в концентрации IC50 291 нМ, ингибируя RdRP SARS-CoV-2 в 3,8 раза эффективнее, чем Мирицетин.



А Б

Рис. 2. Ингибирование RdRP SARS-CoV-2 А. Рутаном Б. Мирицетином

Полученные результаты показывают, что препарат Рутан проявляет ингибирующую активность в отношении РНК-зависимой РНК полимеразы, и может быть перспективным в качестве препарата, предотвращающего репликацию и размножение вируса в клетке.

В дополнение к проведенным исследованиям было изучено противовирусное действие Рутана in vitro на культуре клеток Vero E6, инфицированных SARS-CoV-2. Жизнеспособность неинфицированных клеток-хозяев после воздействия Рутана в течение 72 часов измеряли на счетчике для определения и исключения соединений с цитотоксическим действием. В качестве препарата сравнения был использован препарат Ремдесивир. В проведенных экспериментах показано наличие синергизма ингибирующей активности основных компонентов Рутана, что проявляется в усилении ингибирования вируса SARS-CoV-2 в целом. При этом значение эффективной концентрации EC50 для Рутана проявляется в концентрации 5,245 мкМ (рис.3).

Ремдесивир в тех же клетках достигает значения эффективной концентрации EC50 в дозе 2,0 мкМ. Однако Ремдесивир имеет многочисленные побочные эффекты и может применяться в стационарных условиях [14,28].

Полученные результаты показывают, что препарат Рутан проявляет ингибирующую активность в отношении РНК-зависимой РНК полимеразы, и может быть перспективным в качестве препарата, предотвращающего репликацию и размножение вируса в клетке.

В связи с многочисленными тяжелыми последствиями и осложнениями после перенесенного заболевания COVID-19, наиболее изучаемой и важнейшей в настоящее время лекарственной мишенью для лечения COVID-19 является 3CLpro протеаза, учитывая ее вероятную лекарственную способность и неза-

менимость в цикле созревания и репликации вируса. 3CLpro расщепляет полипротеин в 11 различных сайтах, чтобы генерировать различные неструктурные белки, которые важны для репликации вируса [9], а также высвобождает зрелые и промежуточные неструктурные белки, с участием которых происходит сборка новых вирусов, а также негативных действий вируса, включая воспаление и цитокиновый шторм.

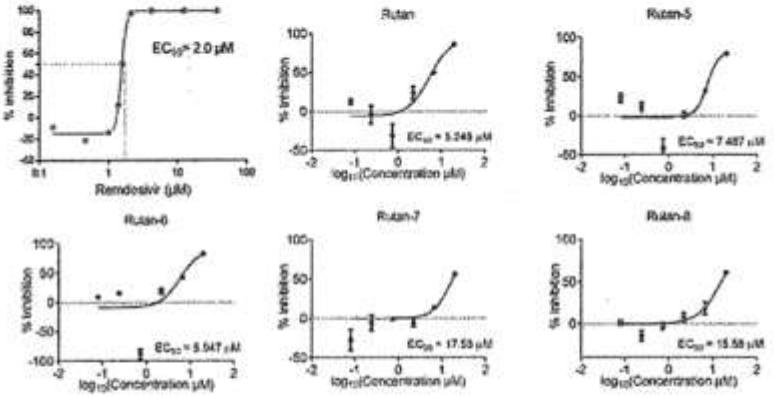


Рис. 3. Активность Ремдесивира, Рутана и основных компонентов против вируса SARS-CoV-2 в клетках Vero E-6.

В экспериментах in vitro было проведено изучение ингибирования Рутаном ферментативной активности 3CLpro в системе коронавирусной инфекции.

При изучении зависимости эффективности ингибирования от концентрации Рутана, в диапазоне от 0,5 мкМ до 50 мкМ определено, что Рутан, ингибирует 3CLpro вируса SARS-CoV-2 в концентрации 0,5 мкМ на 17,7%. С повышением концентрации Рутана до 50 мкМ происходило дозозависимое повышение его ингибирующей активности до 97,5%, что указывает на возможность значительного подавления размножения вируса in vivo.

С начала пандемии, Национальная комиссия здравоохранения Китая рекомендовала использовать ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) лопинавир/ритонавир (LPV/r, продаваемые как Kaletra®, производства AbbVie) в качестве неотложной клинической контрмеры против SARS-CoV-2. Калетра представляет собой усиленный ритонавиром ингибитор протеазы для перорального применения, содержащий лопинавир и ритонавир в низкой дозе [13].

Эффективность лопинавира/ритонавира с рибавирином или без него оценивалась у пациентов с SARS-CoV-2 в ходе рандомизированных контролируемых испытаний. В настоящее время продемонстрировано, что эта комбинация не имеет преимуществ у взрослых пациентов с тяжелой формой Covid-19 [12]. И хотя ингибиторы протеазы являются распространенным классом лекарств, используемых для лечения инфекции ВИЧ-1, их эффективность при коронавирусных инфекциях человека неубедительна. Экспериментальные данные, продемонстрированные в источниках, показали, что только Лопинавир, но не ритонавир ингибирует протеазу SARS 3CLpro в концентрации IC50 = 50 мкМ.

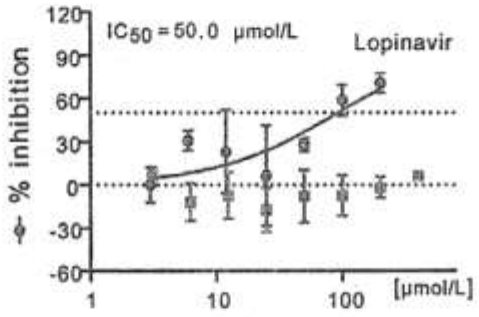


Рис. 4. Ингибирование 3CL протеазы SARS-COV-2 Лопинавиром

Сравнивая полученные результаты, определено, что Рутан в 17 раз эффективнее Калетры (IC50=50,0), применяемой в настоящее время (рис.4).

Полученные сравнительные данные показывают, что препарат Рутан проявляет сравнительную и, в случае Калетры – превосходящую ингибирующую активность, и может быть эффективным ингибитором протеазы 3CLpro в SARS-CoV-2.

В связи с тем, что препарат Рутан представляет собой сумму эллаготанинов, дополнительно были проведены исследования ингибиторной активности препарата и основных его компонентов.

В качестве мишени в экспериментах использовали субстрат рекомбинантного SARS-CoV-2 3CLpro.

Результаты, представленные на рис. 5, показывают наличие синергизма ингибирующей активности основных компонентов рутана, что проявляется в усилении ингибирования основной протеазы (Mpro) SARS-CoV-2 в целом.

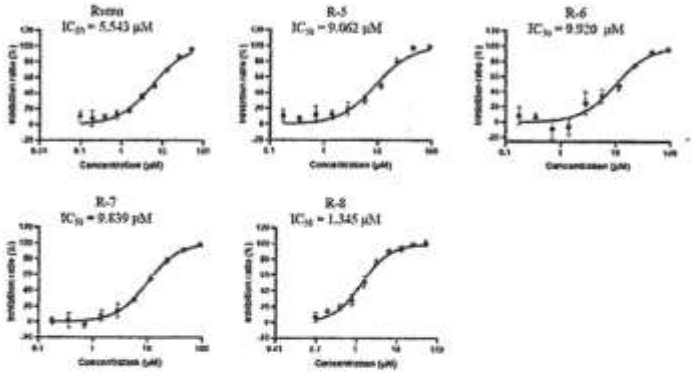


Рис. 6. Ингибирующая активность Рутана и его компонентов в отношении SARS-CoV-2 3CLpro

Ранее сообщавшиеся значения IC50 для ингибирования коронавируса 3CLpro для боцепревира – ингибитора протеазы вируса гепатита С (одобренного для использования FDA), составляют 4,5 мкМ. Лопинавир –проверенный ингибитор 3CLpro коронавируса, имеет значение IC50 234 мкМ [16], а кверцетин, ранее идентифицированный как наиболее мощный ингибитор 3CLpro SARS-CoV-2 среди 150 различных соединений, ингибирует протеазу при концентрации IC50 23,4 мкМ с константой ингибирования (Ki) 7,4 Мм [10].

Наши результаты показывают, что субстанция Рутан и ее основные компоненты проявляют более высокий процент ингибирования основной протеазы коронавируса со значениями IC50 0,73-5,0 мкМ, что указывает на перспективность дальнейших исследований их использования в качестве противовирусного препарата для лечения COVID-19. Исследования противовирусной активности показали, что Рутан, представленный суммой полифенолов из Rhus coriaria, эффективно ингибирует две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-CoV-2: 3CL pro и РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса и может быть использован в качестве противовирусного препарата для лечения коронавирусной инфекции.

В соответствии с требованиями, применяемыми для лекарственных препаратов, для суммы полифенолов из Rhus coriaria, названной РУТАН, в соответствии с правилами «Европейской Конвенции защиты животных, используемыми в экспериментах и других научных целях» [3] были проведены исследования на экспериментальных животных, показавшие безопасность и безвредность препарата. Результаты доклинических токсикологических исследований позволили провести клинические исследования препарата Рутан у взрослых и детей для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан у больных коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 в соответствии с действующими законами РУз и этическими принципами Хельсинской декларации.

Клинические испытания препарата успешно были проведены на взрослых и детях на базе ГУ «Специализированной больницы Зангиота №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией», и была доказана эффективность его применения [1,2,8]. По результатам клинических испытаний противовирусный препарат Рутан Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан разрешен к широкому применению для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19 (Рег. удостоверение №DV/M 03750/03/21 от 01.03.2021г.). Дополнительно проведенными клиническими исследованиями было установлено, что у пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы после применения препарата Рутан частота постковидных проявлений регистрируется значительно реже, чем у пациентов контрольной группы [1,2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Байназаров М.М. Оценка эффективности препарата Рутан в комплексной терапии COVID-19 и постковидных состояний у детей. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – №4.1 (138). – С. 39-45.
2. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Кадырова Н.Э., Каримов Д.А., Байназаров М.М., Мардонова Х.А. Отечественный препарат Рутан и его возможности при лечении COVID-19 у детей. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – №4. – С. 102-104.
3. Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». – 1986 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.lawmix.ru/abro.php?id=11036
4. Мавлянов С.М., Абдулладжанова Н.Г., Пирниязов А.Ж., Далимов Д.Н., Салихов Ш.И. Патент UZ IAP 04577 «Средство, проявляющее антигипоксическую активность»
5. Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов

Э.В., Абдулладжанова Н.Г., Корнилаева Г.В., Сидорович И.Г., Хаитов Р.М. Патент UZ IAP 04523 «Средство, проявляющее анти-ВИЧ-активность»
6. Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов Э.В., Абдулладжанова Н.Г. Патент UZ № IAP 04524 «Средство, обладающее противогриппозным действием»
7. Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов Э.В. Патент UZ № IAP 04666 «Средство, проявляющее анти-ВИЧ-активность»
8. Саматова И.Р., Байжанов А.К., Хикматуллаева А.С. Эффективность комплексной терапии больных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 // Инфекция. Иммунитет и фармакология. – 2021. - №4. – С. 90-94
9. Anand K., Ziebuhr J., Wadhwani P., et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs // Science. – 2003. – V.300. –P. 1763-1767
10. Bahun M. et al. Inhibition of the SARS-CoV-2 3CLpro main protease by plant polyphenols //Food Chem. – 2022. – V.373. – P.131594.
11. Borgio JF, Alsuwat HS, Al Otaibi WM, et al. State-of-the-art tools unveil potent drug targets amongst clinically approved drugs to inhibit helicase in SARS-CoV-2 // Archives of Medical Science: AMS. – 2020. – V.16(3). – P. 508-518. DOI: 10.5114/aoms.2020.94567.
12. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. A Trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // N. Engl. J. Med. – 2020. – V.382. – P.1787–1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
13. Croxtall JD, Perry CM. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection // Drugs. – 2010. – V.70. – P.1885–1915
14. Grein, J. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 // N. Engl. J. Med. – 2020. – V.382. – P.2327–2336.
15. Hackbart M, Deng X, Baker SC. Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2020 Apr 7. – V.117(14). – P.8094-8103. doi: 10.1073/pnas.1921485117.
16. Jan, J.-T. et al. Identification of existing pharmaceuticals and herbal medicines as inhibitors of SARS-CoV-2 infection //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2021. – V.118. – P.e2021579118.
17. Janiaud P. et al. The worldwide clinical trial research response to the COVID-19 pandemic—The first 100 days // F1000Research. – 2020. – V.9. – P.1193. doi: 10.12688/f1000research.26707.2.
18. Koulgi S, Jani V, Uppuladinne V N M, Sonavane U, Joshi R. Natural plant products as potential inhibitors of RNA dependent RNA polymerase of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 // PLoS One. – 2021 May 13. – V.16(5): e0251801. doi: 10.1371/journal.pone.0251801.
19. Liu Y, Liang C, Xin L, Ren X, Tian L, Ju X, Li H, Wang Y, Zhao Q, Liu H, Cao W, Xie X, Zhang D, Wang Y, Jian Y. The development of Coronavirus 3C-Like protease (3CLpro) inhibitors from 2010 to 2020 // Eur J Med Chem. – 2020 Nov 15. – V.206. – P. 112711. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112711.
20. Mu J, Xu J, Zhang L, Shu T, Wu D, Huang M, Ren Y, Li X, Geng Q, Xu Y, Qiu Y, Zhou X. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells // Sci China Life Sci. – 2020 Sep. – V.63(9). – P.1413-1416. doi: 10.1007/s11427-020-1692-1.
21. Ogunyemi OM, Gyebi GA, Elfiky AA, Afolabi SO, Ogunro OB, Adegunloye AP, Ibrahim IM. Alkaloids and flavonoids from African phytochemicals as potential inhibitors of SARS-Cov-2 RNA-dependent RNA polymerase: an in-silico perspective // Antivir Chem Chemother. – 2020 Jan-Dec. – V.28:2040206620984076. doi: 10.1177/2040206620984076.
22. Parvathaneni V, Gupta V. Utilizing drug repurposing against COVID-19—Efficacy, limitations, and challenges // Life Sciences. – 2020. – V.259. – P.118275. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118275.
23. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // J Virus Erad. – 2020. – V.6. –P.45-51
24. Pushpakom S, et al. Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations // Nature Reviews Drug Discovery. – 2019. – V.18(1). – P.41–58. doi: 10.1038/nrd.2018.168.
25. Senanayake SL. Drug repurposing strategies for COVID-19 // Future Drug Discovery. – 2020. doi: 10.4155/fdd-2020-0010.
26. Singh S, Sk MF, Sonawane A, Kar P, Sadhukhan S. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis // J Biomol Struct Dyn. – 2021 Oct. – V.39(16). – P.6249-6264. doi: 10.1080/07391102.2020.1796810.
27. Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial // Int J Infect Dis. – 2021. – V.103. – P.62-71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142
28. Wang Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. – 2020. – V.395. – P.1569–1578.

УДК 615.312

ВЛИЯНИЕ ЭКДИСТЕНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ – БОЛЕВОМ СТРЕССЕ

Сыров В.Н., Эгамова Ф.Р., Шахмурова Г.А.
Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Ekdistenning bioenergetik jarayonlarga, lipid peroksidatsiyasiga va ularda hissiy va og'riqli stressni shakllantirishda kalamushlar miyasining antioksidant tizimining holatiga ta'sirini o'rganish.*

Materiallar va usullar. *Tajribalar og'irligi 180-200 g bo'lgan naslsiz oq erkak kalamushlarida o'tkazildi, hissiy va og'riqli stress tasodifiy vaqt oralig'ida bir soat davomida elektr toki urishi natijasida yuzaga keldi. Ekdisten oldingi haftada, oxirgi marta elektro– og'riq boshlanishidan 2 soat oldin og'iz orqali yuborilgan. Tajriba oxirida kalamushlar bir zumda dekapitatsiya bilan tiqilib, miya yarimsharlarining homogenatlarida sut va piruvik kislotalarning tarkibi, makroergik fosfor birikmalari, dien konjugatlari, malondialdegid, superoksiddismutaza va kamaytirilgan glutamine miqdori aniqlandi.*

Natijalar va muhokama. *Ekdisten, oldindan qabul qilinganda, kalamushlarning miya bioenergetik jarayonlarida ularning hissiy va og'riqli stresslari rivojlanishidan kelib chiqadigan buzilishlarni sezilarli darajada oldini oladi. Preparat uglevodlarning aerob konversiyasini kamaytirishga to'sqinlik qiladi va ATP gomeostazini buzilmagan nazorat ko'rsatkichlariga yaqin darajada saqlashga yordam beradi. Ekdisten kiritilganda, nazorat qilishda bo'lgani kabi, antioksidant tizimning faolligini yuqori darajada ushlab turish tufayli lipid peroksidlanish jarayonlarining giperaktivatsiyasi kuzatilmaydi.*

Xulosa. *Ekdisten miyadagi metabolic jarayonlarni ularga hissiy va og'riqli stressing salbiy ta'siridan himoya qilish vositasi sifatida katta qiziqish uyg'otadi.*

Kalitso'zlar: *ekdisten, hissiy-og'riqli stress, bioenergetik jarayonlar, antioksidant tizimning holati.*

SUMMARY

The aim of the study. *Study of the effect of ecdisten on bioenergetic processes, lipid peroxidation and the state of the antioxidant system of the brain of rats during the formation of emotional and painful stress in them.*

Material and methods. *The experiments were carried out on outbred white male rats weighing 180-200 g. Emotional-pain stress was caused by electric shocks at random intervals for one hour. Ekdisten was administered orally during the previous week, the last time 2 hours before the start of the electro-pain effect. At the end of the experiment, rats were sacrificed by instantaneous decapitation and in homogenates of the cerebral hemispheres, the content of lactic and pyruvic acids, the content of high-energy phosphorus compounds, diene conjugates, malondialdehyde, superoxide dismutase, and reduced glutamine were determined.*

Results and discussion. *Ecdystene, with preliminary administration, largely prevents disturbances in the bioenergetic processes of the rat brain that occur during the development of emotional and pain stress in them. The drug prevents a decrease in the aerobic conversion of carbohydrates and contributes to the maintenance of ATP homeostasis at a level close to the indicators of intact control. With the introduction of ecdystene, hyperactivation of lipid peroxidation processes is not observed, as in the control, due to the maintenance of a sufficiently high level of activity of the antioxidant system.*

Conclusion. *Ekdisten is of significant interest as a means of protecting metabolic processes in the brain from the negative impact of emotional and pain stress on them.*

Keywords: *ekdisten, emotional-pain stress, bioenergetic processes, state of the antioxidant system.*

В институте химии растительных веществ АНРУз на основе широко распространенного в растительном мире фитоэкдистероида экдистерона [1,7] разработан лекарственный препарат экдистен. Характерной чертой биологического действия этого препарата является оптимизация нарушенного обмена веществ в различных органах и тканях и улучшение их функционального состояния при самых неблагоприятных воздействиях на организм [3,4,5]. В настоящей работе рассматривается возможность использования экдистена для фармакокоррекции нарушенных метаболических процессов в головном мозге крыс при развитии у них эмоционально - болевого стресса [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение действия экдистена на биоэнергетические процессы, перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы головного мозга крыс при формировании у них эмоционально - болевого стресса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на беспородных белых крысах - самцах массой 180-200 г. В основу воспроизведения у них эмоционально - болевого стресса (ЭБС) положена методика J.R.Bassett and K.A.Cairncross (1975). Крыс помещали в специальную камеру, в которую через пол подавали электрический ток (6 мА в течение 2

сек) через случайные промежутки времени на протяжении одного часа. В такой постановке эксперимента крысы постоянно находились в стрессорном состоянии (напряженное ожидание электро-болевого воздействия). Экдистен (производитель НПП «Radiks», Узбекистан) вводили животным перорально в дозе 5 мг/кг действующего вещества [субстанция экдистерона, выделена из Rhaponticum carthamaides (Willd) Iliin] в течение предшествующей недели, последний раз – за 2 часа перед началом электро- болевого воздействия. Содержание животных и все манипуляции с ними приводили в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях). По окончанию эксперимента животных забивали мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом. В гомогенатах полушарий головного мозга, определяли следующие показатели энергетического обмена: содержание молочной и пировиноградной кислот – МК и ПВК (E.P.Marbach and M.H.Weil, 1967) и макроэргических фосфорных соединений (Т.В.Венкстерон и А.А.Баев, 1957). Окислительно-востановительный потенциал (ОВП) системы МК/ПВК рассчитывали по уравнению Нернста (М.Е.Райскина и др., 1970). Величину энергетического заряда систем АТФ-АДФ-АМФ рассчитывали по формуле D.Atkinson (1968). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по концентрации диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот (ДК) (И.Д.Стальная, 1977) и малонового диальдегида (МДА) (И.Д.Стальная и Т.Г.Гаришвили, 1977). О состоянии антиоксидантной системы (АОС) судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) (Е.Е.Дубинина и др., 1983) и содержанию восстановленного глютамина (ВГ) (Ф.Е.Путилина, 1982). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента (М.Л.Беленький, 1963).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленной таблицы, у крыс с ЭБС в проведённых экспериментах выявляются существенные нарушения в определяемых показателях состояния метаболических процессов в их головном мозге. Прежде всего обращает на себя внимание подавление аэробного превращения углеводов и усиление анаэробного гликолитического пути, о чем свидетельствует увеличение количества МК (на 48,5%) с одновременным снижением содержания ПВК (на 44,0%) по сравнению с интактными животными (ОВП МК/ПВК оказался сниженным на 13,0 мВ). Это приводило к заметному уменьшению содержания в полушариях головного мозга животных АТФ (на 23,7%) и АДФ (на 19,2%) при возрастании содержания АМФ (на 87,5%). Суммарное количество макроэргов было ниже, чем у интактных животных на 19,4%, энергетический заряд системы АТФ-АДФ-АМФ понижался на 4,6%. При этом в головном мозге крыс также отмечена гиперактивация ПОЛ (концентрация ДК и МДА возросла соответственно на 138,9 и 192,5%) и угнетение АОС (активность СОД ингибировалась на 17,4%, уровень ВГ снижался на 56,9%). Все изменения носили достоверный характер.

Влияние экдистена на содержание некоторых показателей метаболизма головного мозга у крыс с эмоционально-болевым стрессом (M±m, n=6-8)

Условия эксперимента	Интактные животные	Контроль (стресс)	Стресс + экдистен
МК, мг%	16,3+0,6	24,2+2,4*	18,2+0,81
ПВК, мг%	1,5+0,08	0,84+0,05*	1,3+0,061
МК/ПВК	10,9+1,4	28,8+4,2*	14,0+2,41
ОВП МК/ПВК, мВ	- 235,8	-248,8	-239,2
АТФ, мкмоль/ г ткани	2,15+0,060	1,64+0,019*	2,02+0,0521
АДФ, мкмоль/ г ткани	0,52+0,024	0,42+0,022*	0,50+0,0201
АМФ мкмоль/ г ткани	0,08+0,005	0,15+0,02*	0,10+0,011
АТФ+АДФ+АМФ	2,74+0,073	2,21+0,058*	2,62+0,0621
Энергетический заряд	0,88+0,004	0,84+0,003*	0,87+0,0041
ДК, мкмоль/г ткани	22,38+1,24	53,48+2,24*	29,42+1,32*,1
МДА, нмоль/г ткани	7,24+0,26	21,18+3,10*	11,08+1,12*,1
СОД, УЕ/ мин/мг белок	0,620+0,008	0,512+0,004*	0,610+0,0061
ВГ, мкмоль/г ткани	36,18+4,2	15,58+2,4*	32,10+3,61

Примечание. * - Достоверно к показателям контроля и интактных животных; 1 – к контролю (p<0,05)

Введение крысам экдистена, предшествующее развитию у них ЭБС, благоприятно отразилось на состоянии энергетического обмена головного мозга. У них менее страдала интенсивность аэробных процессов окисления субстратов, чем в контроле. Соотношение МК/ПВК при предварительном введение экдистена было снижено на 51,4%, в результате чего ОВП МК/ПВК повышался на 9,6 мв и был близок к его значению у интактных животных. Содержание в мозге опытных крыс АТФ было выше, чем в контроле на 23,2%, а содержание АДФ – на 19,0% (всего на 6,1 и 3,9% ниже, чем у интактных животных).

Сумма адениннуклеотидов и величина энергетического заряда также приближались по своим значениям к их уровню в мозге интактных крыс (табл). Как и в других исследованиях [5,6], экдистен в условиях ЭБС проявлял четкое антиоксидантное действие. При его предварительном введении не наблюдалось столь резко, как в контроле, возрастания промежуточных и конечных продуктов ПОЛ –ДК и МДА. Их содержание в головном мозге крыс было ниже на 45,0 и 47,7%. Последнее обусловлено сохранением в данном случае активности АОС (активность СОД и содержание ВГ были практически такие же, как и у животных, не подвергавшихся стрессу).

Таким образом, введение экдистена крысам во многом может нивелировать нарушения в метаболических процессах головного мозга, наблюдаемые при формировании у них эмоционально-болевого стресса.

ВЫВОДЫ

1.Экдистен при предварительном введении уменьшает нарушения в биоэнергетических процессах головного мозга крыс, возникающие при развитии у них эмоционально - болевого стресса, сохраняя на уровне близком к значениям интактного контроля интенсивность аэробного окисления субстратов и уровня макроэргических фосфорных соединений.

2.Экдистен у крыс с эмоционально-болевым стрессом предотвращает гиперактивацию процессов перекисного окисления липидов в их головном мозге за счет поддержания на высоком уровне активности антиоксидантной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин В.В. (ред.) Фитоэкдистероиды – СПб.: Наука. – 2003. – С. 293.
2. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука. – 1981. – С. 278.
3. Рамазонов Н.Ш. Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Химия, биология и технология получения фитоэкдистероидов. – Ташкент: Fan va texnologia,. – 2016. – С. 260.
4. Сыров В.Н. Экспериментально-клинические результаты оценки эффективности экдистена как препарата метаболического типа действия // Фармацевтический бюллетень (г.Караганда, Казахстан). – 2015. – №3-4. – С.111-117.
5. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А. К оценке эффективности применения экдистена при экспериментальной пневмонии у крыс // Журн. теорет. и клин.мед. – 2023. – №1. – С.24-27.
6. Syrov V.N. Ecdisten and Ecsumid as effective means of preventing negative shifts in certain metabolic processes of the myocardium, caused by immobilization stress // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2022. – Vol.12. – №2. – P. 179-182. doi: 10.5923/j.ajmms.20221202.26
7. Yusupova U.Y., Ramazonov N.Sh., Syrov V.N., Sagdullaev Sh.Sh. Phytoecdysteroids. Properties, Biological Activity and Applications. – Singapore: Springer. – 2022. – https://doi.org/10.1007/978-981-16-6711-4.

УДК:616-092:[612.411+612.61+612.36+612.1]:616.36-008.64

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ ВНЕПЕЧЕНОЧНОМ ЧАСТИЧНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Ташматов С.А., Ахмедов К.Х., Сурабова Ж.Ш.
Термезский филиал Ташкентской медицинской академии
Национальный детский медицинский центр

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Ekstra gepatik qisman eksperimental xolestazda jigarning morfologik xususiyatlarini o'rganish.*

Materiallar va tadqiqot usullari. *Ekstrahepatik qisman xolestazda jigarning morfologik xususiyatlarini aniqlash uchun 54 ta oq naslli erkak kalamushlarda tajribalar o'tkazildi. 36 ta kalamushda umumiy o't yo'li ma'lum diametrdagi igna bilan birga bog'langan. 12 soxta jarroxlik qilingan kalamushlar nazorat sifatida xizmat qildi. Intakt guruh 6 ta kalamushdan iborat bo'ldi. 1, 3, 7 kundan so'ng barcha kalamushlar morfologik jihatdan o'rganildi.*

Natijalar va muhokama. *Gistologik tekshiruv Milliy bolalar tibbiyot markazi patologiya laboratoriyasida o'tkazildi. Eksperimental qisman jigardan tashqari xolestazda jigardagi gistologik o'zgarishlar tajriba davomiyligi bilan yomonlashadi.*

Kalit so'zlar: *qisman xolestaz, obturatsiya, tajriba, jigar, morphologiya.*

SUMMARY

Objective: *To study the morphological features of the liver after partial ligation of the common bile duct over time.*

Material and methods: *Experiments were conducted on 54 white outbred male rats to determine the morphological features of the liver in extrahepatic partial cholestasis. In 36 rats, the common bile duct was ligated along with a needle of a given diameter. 12 sham-operated rats served as controls. The intact group consisted of 6 rats. After 1, 3, 7 days, all rats were studied morphologically.*

Results and discussion: *Histological examination was carried out in the pathological laboratory of the National Children's Medical Center. In experimental partial extrahepatic cholestasis, histological changes in the liver worsen with the duration of the experiment.*

Keywords: *partial cholestasis, obturation, experiment, liver, morphology.*

За последнее десятилетие отмечена тенденция увеличения частоты заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), осложнённых обструкцией желчевыводящих путей. [1, 5]

Несмотря на внушительный арсенал современных методов исследования, дифференциальная диагностика механической желтухи (МЖ) остаётся сложной задачей. Выбор метода хирургического лечения во многом зависит от правильности постановки диагноза, а незнание истинной причины обструкции ведёт к грозным осложнениям, требующим повторных оперативных вмешательств, что оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациента. [3]

Обструкция внепеченочных желчных протоков является частым проявлением таких заболеваний как: опухоли холедоха, холедохолитиаз, рак головки поджелудочной железы, хронический панкреатит, лимфопролиферативные заболевания, метастазы области ворот печени и головки поджелудочной железы. Обструктивный холестаз может приводить к развитию вторичного билиарного цирроза, печеночной недостаточности, острому либо хроническому рецидивирующему холангиту. Гистологические проявления выраженности холестаза в печени имеют клиническое и прогностическое значение. Обструкция внепеченочных желчных путей ведет к пролиферации эпителия желчных протоков и перипортальному фиброзу, что в эксперименте на крысах сопровождается увеличением массы и объема печени [2]. Представляет интерес поиск морфологических критериев холестаза в условиях полной и частичной обструкции внепеченочных желчных протоков, определяющих тяжесть патологического процесса и компенсаторных возможностей печени и организма в целом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить морфологические особенности печени после частичной перевязки общего желчного протока в динамике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 54 белых беспородных крысах–самцах смешанной популяции с исходной массой 180-200 гр., содержащихся в лабораторном рационе в условиях вивария. Частичную обтурацию воспроизводили по методам Sekas. G [4] на 36 крысах: общий желчный проток перевязывали вместе с иглой заданного диаметра. В качестве инструмента использовали стандартные медицинские иглы с наружным диаметром 0,7 – 1,1 мм. После затягивания лигатуры (капрон 4/0) иглу извлекали. Таким образом диаметр лигатурного кольца был ограничен

диаметром иглы. Общая летальность в данной группе составила 3%. Контролем служили ложнооперированные животные (12 крысы), которым проводили только лапаратомию в асептических условиях. В этих группах летальности не наблюдалось. Интактную группу составили 6 крысы. Исследования проводили через 1, 3, и 7 суток после воспроизведения моделей. Выбор сроков исследования связан с развитием существенных морфо-функциональных изменений в печени при экспериментальном холестазе. Гистологические препараты печени, изготовленные по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. Выполняли морфометрический анализ.

Схема опыта представлена в таблице.

Схема эксперимента

Группы	Сроки эксперимента, сутки			Всего	Летальность, %
	1	3	7		
Интактная группа	2	2	2	6	-
Контроль	4/4	4/4	4/4	12/12	-
Внепеченочный холестаз	12/12	12/12	12/11	36/35	3%

Примечание: в числителе первоначальное кол-во животных в группах; в знаменателе – число животных, взятых на исследование с учетом летальности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование проводилось в патоморфологической лаборатории Национального детского медицинского центра.

Гистологическое исследование печени у интактных крыс показала: Баллочно-радиарная структура видна отчетливо, 1-2-3 зоне гистоархитектоника не нарушена, терминальная вена в отдельных участках расширена, полнокровны, синусоиды в пределах нормы. Гепатоциты расположены компактно, цитоплазма зрелая, обильная, базофильно зернистая. Ишемические некрозы отсутствуют. Портальные тракты в пределах нормы, гиперплазия желчных протоков не отмечается. (рис 1,2)

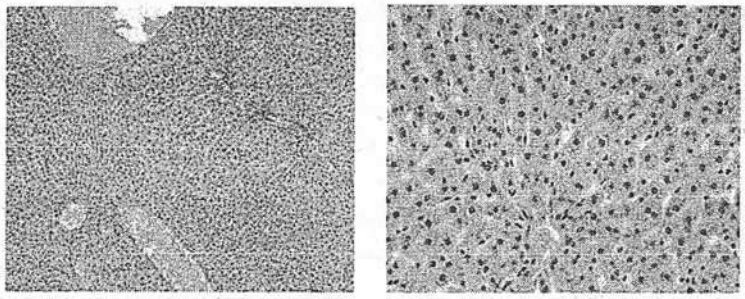


Рис.1, 2. Гистологическое исследование печени у интактных крыс соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования у опытной группы существенно изменилось после 1 суток: Печень, увеличения 10х, 40х. Баллочно-радиарная структура печени сохранена, центральные вены расширены, вокруг умеренное отложение фибрина, синусы/капилляры радиарно расширены, умеренное полнокровие. Гепатоциты с одним и двумя ядрами, цитоплазма эозинофильная, с отчетливой зернистостью. (рис. 3, 4)

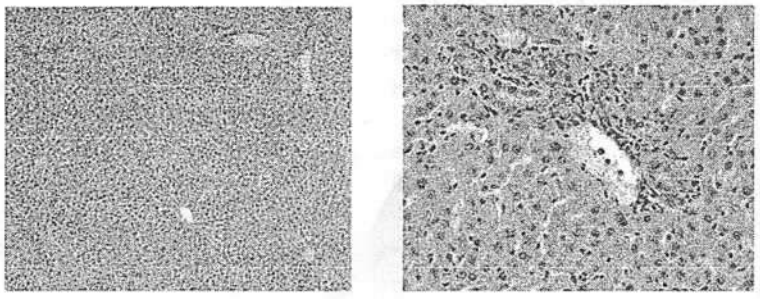


Рис.3, 4. Гистологическое исследование печени у крыс через 1-сутки соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования у опытной группы существенно изменилось после 3 суток: Печень, увеличения 10х, 40х. Баллочно-радиарная структура печени сохранена, центральные вены расширены, отдельные кистозные, вокруг умеренно-выраженное отложение фибрина, в просветах также существует фибрин, синусы/капилляры радиарно расширены, умеренное полнокровия. Гепатоциты с одним и дву-

мя ядрами, цитоплазма эозинофильная, с отчетливой зернистостью, в III-зоне (вокруг центральных вен) отмечаются единичные среднекапельная жировая дистрофия. Единичные мелкие желчные протоки содержит желчь. В портальных трактах отмечается умеренное пролиферация желчных протоков (рис 5, 6)

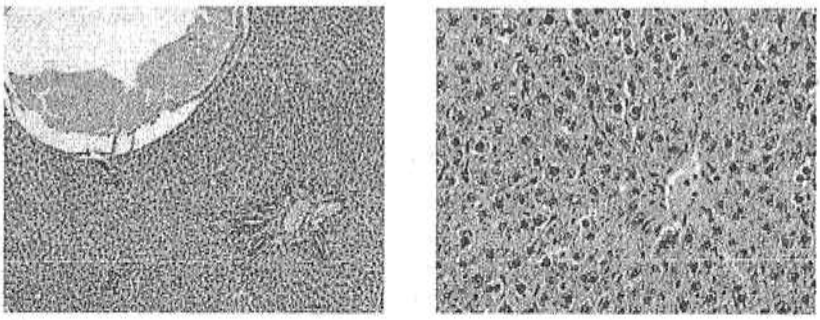


Рис.5, 6. Гистологическое исследование печени у крыс через 3-суток соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Гистологические исследования у опытной группы существенно изменилось после 7 суток: Дольковая и радиарно-балочная структура печени сохранена. Цитоплазма гепатоцитов с отчетливой зернистостью, отмечаются крупно- и среднекапельная жировая дистрофия гепатоцитов, преимущественно находится в I и II зонах. Фокусы холестаза в мелких желчных протоках. Отмечается пролиферация желчных протоков в I-зоне. Умеренный фиброз и фокальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация триады. Центральные вены резко расширены, заполнены розовой массой. (рис.7, 8)

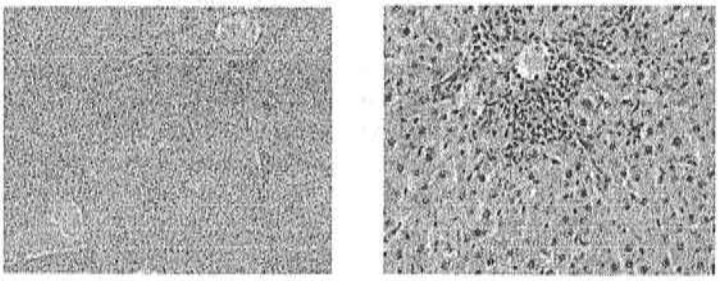


Рис.7, 8. Гистологическое исследование печени у крыс через 7-суток соответственно с увеличением ×10 и ×40.

Таким образом при экспериментальном частичном внепеченочном холестазе гистологические изменения печени усугубляются по мере длительности эксперимента.

ВЫВОДЫ

1. В ранних сроках эксперимента (1- и 3- сутки) наблюдается расширение центральных вен, вокруг умеренное отложение фибрина, в просветах также существует фибрин, синусы/капилляры радиарно расширены, наблюдалось умеренное полнокровие. Отмечается единичные среднекапельная жировая дистрофия.

2. На седьмые сутки наблюдается крупно- и среднекапельная жировая дистрофия гепатоцитов, пролиферация желчных протоков и умеренный фиброз и фокальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация триады.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малаханов В.А., Селивёрстов П.В. Лучевая диагностика при стенозирующих поражениях желчевыводящих путей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2017. Том 2, №. 1. С. 112-120.
2. Мамонтов И.Н. и соавт. Факторы риска развития острого билиарного панкреатита и его признаки при обструкции внепеченочных желчных протоков // Клиническая хирургия. Том 86. №. 10. 2019.
3. Марковец Н.И., Хлебин М.А., Зиматкин С.М. Морфофункциональные изменения в печени потомства крыс от самок с холестазом // Гепатология и гастроэнтерология. №. 1. 2017. С. 75-79.
4. Sekas G. A technique for creating partial obstruction of the common bile duct in the rat // Lab Anim. 1990. №. 24. P. 284-7.
5. S. Uemura, R. Higuchi, T. Yazawa et al. Level of total bilirubin in the bile of the future remnant liver of patients with obstructive jaundice undergoing hepatectomy predicts postoperative liver failure // Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences. 2020. №. 27. P. 614–621.

УДК: 615.099:57.044

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПЕСТИЦИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Хожаназарова С.Ж.[1], Ашурова Ф.К.[2]
[1]Ташкентская медицинская академия,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad: *ona organizmiga pestitsidlarning surunkali ta'siri sharoitida nasl tuxumdonlarida hujayraning proliferativ faolligi va apoptoz darajasini immunohistokimyoviy baholash.*

Materiallar va usullar: *Tajribalar jami 60 ta oq kalamushlarda o'tkazilib, 2ta guruhga bo'lib o'rganildi. Rivojlanishning 7 va 14-kunlarida ertalab och qoringa efir ta'sirida hushsizlantirilib, dekapitatcia qilindi.*

Natijalar: *Hujayra proliferatsiyasining pasayishi bilan apoptoz indeksining sezilarli o'sishi kuzatildi.*

Kalit so'zlar: *pestitsid, ona-nasl, tuxumdon, immunogistoximiya.*

SUMMARY

Objective: *to assess immunohistochemically the proliferative activity and the degree of cell apoptosis in the offspring ovaries under conditions of chronic exposure to pesticides on the mother's body.*

Material and methods: *the experiments were carried out on white outbred rats, which were divided into 2 groups of 30 individuals in each. Rats born from mothers with chronic pesticide intoxication were slaughtered on the 7th and 14th days of postnatal development.*

Results: *There was a significant increase in the apoptosis index with a decrease in cell proliferation.*

Keywords: *pesticide, mother-offspring, ovary, immunohistochemistry.*

Иммунная система имеет ключевое значение в контроле над биологической индивидуальностью каждого человека. Нарушения в системе иммунитета приводят к возникновению множества болезней: аутоиммунных, аллергических, онкологических, инфекционных. Важнейшая задача иммунитета – привлечение иммунных клеток в места воспаления или попадания инфекции путем продукции цитокинов. [2,4]. Исследования последних лет показывают, что при использовании пестицидов создаются концентрации, которые могут быть опасными и для человека, и для животных. Их зародыши еще в утробе, а затем и новорожденные получают большие дозы пестицидов в связи с мобилизацией материнских жировых запасов во время беременности [1,3].

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что более глубокого исследования иммуногистохимических показателей постнатального онтогенеза яичников у потомства, рожденного в условиях хронического токсического воздействия на организм матери, является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммуногистохимически оценить пролиферативную активность и степень апоптоза клеток яичников у потомства крыс в условиях хронического воздействия пестицидов на организм матери.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте были использованы белые беспородные крысы-самки, разделенные на 2 группы. 1-я (контрольная) группа – интактные животные, т. е. крысята, рожденные от интактных крыс-матерей, 2-я (опытная) группа – крысы, которым для создания модели хронического отравления пестицидами ежедневно в течение одного месяца вводили пестицид фипронил из расчёта 4 мг/кг. На 7-е и 14-е сутки после рождения животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом.

Для гистологических препаратов из разных отделов яичника выделялись участки размером 0,3-0,6 мм, которые фиксировали в жидкости Карнуа, 10% нейтральном формалине. Для выявления маркерных субстратов использовали иммуногистохимические методы. Для определения пролиферирующих клеток использовали моноклональные кроличьи антитела Ki-67,а апоптозные клетки выявляли с помощью моноклональных кроличьих антител BcL-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Иммуногистохимические тесты показывают, что в большинстве активных областей удалось выявить различные морфологические изменения по маркерам Ki-67 и BcL-2, которые были изучены в нашей исследовательской работе. Для выявления маркерных субстратов пролиферирующих клеток использовались моноклональные кроличьи антитела Ki-67, и апоптозные клетки выявляли с помощью моноклональных кроличьих антител BcL-2. Срезы докрашивались метиленовым синим или нейтральным красным. При этом продукт реакции в клетках выявлялся в виде коричневых отложений. Эти изменения главным образом проявляются в том, что паренхиматозные клетки яичника очень плохо выполняют свою морфофункциональную функцию, и основные клетки увеличиваются за счет стромальных компонентов. Это приводит к изменению нормальной гистиоархитектоники яичника и развитию склеротических атрофических изменений ткани. Пролиферативная активность стро-

мальных лимфогистиоцитарных клеток ткани яичников проявляется положительной экспрессией маркера Ki-67 (1), паренхиматозные клетки практически не обнаруживаются.

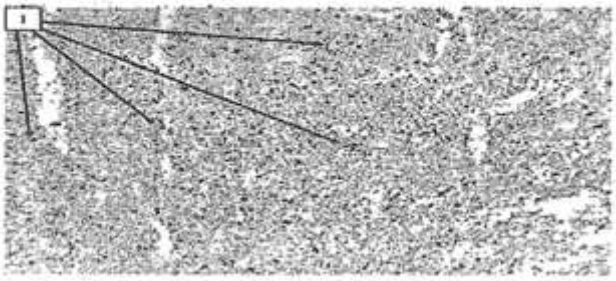


Рис 1. Яичник при воздействии фипрониля на 7-е сутки. Окраска Dab хромоген. 10×10.

Большинство положительно экспрессирующих клеток имеют небольшую круглую форму [Рис 1].

На 7 сутки постнатального развития яичника наблюдается высокая пролиферативная активность. Пролиферативная активность клетки яичников постепенно снижается и к 14 суткам составляет более половины исходных показателей.

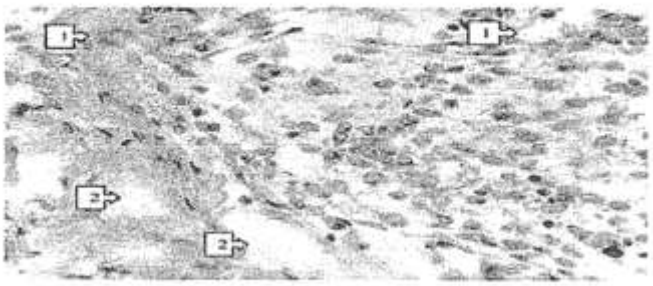


Рис 2. Яичник при воздействии фипрониля на 14-е сутки. Краска Dab хромогенная. Размер 40×10.

Морфологическое строение яичника потомства, рожденного от матери-крысы. Отрицательная экспрессия маркера Ki-67 выявляется преимущественно в паренхиматозных клетках вокруг желтого тела (1), отрицательная экспрессия маркера Ki-67 выявляется также в лютеиноцитах и клетках фолликулярной структуры (2) [Рис 2]. У опытных групп пролиферативная активность во все сроки наблюдения остаётся достоверно низкой по отношению к контролю. Значительная часть клеток яичника не достигает уровня зрелых клеток и погибает внутри яичника путем апоптоза и деструкции. В эти сроки наблюдения индекс пролиферации при воздействии фипронила уменьшается на 35-40% по сравнению с контролем. Отрицательная экспрессия маркера Ki-67 выявляется вокруг желтого тела яичника, большая часть экспрессируемых клеток относится к группе мезенхимальных клеток, в активных паренхиматозных клетках обнаруживается очень мало активных пролиферативных очагов.

ВЫВОДЫ

1. Иммуногистохимическое исследование выявило наличие дисбаланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток яичников у потомства крыс в условиях воздействия пестицида фипронил.

2. Наблюдалось достоверное увеличение индекса апоптоза при умень- шении показателей пролиферации клеток

ЛИТЕРАТУРА

1. Анучина А.В. Токсическое действие пестицидов на организм человека и животных // Междунар. студ. науч. вестн. – 2019. – №1. – С. 22-25.
2. Барановская Татьяна . Иммунная система //http :// innosfera. Org /2014/06/ immune
3. Сагатов Т.А., Ходжаназарова С.Ж., Юсупова Н.Т., Ниёзов Н.К. Морфологическое состояние микроциркуляторного русла и тканевых структур матки при хронической интоксикации пестицидом "Вигор" // Пробл.науки. – 2019. – №2 (38). – С. 52-58.
4. Jha P., Bora P., Sohn J. et al. Complement system and the eye // Adv Exp Med Biol. – 2006, – №586. – P. 53.

УДК 582.4:615.9:575.113.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО RHUS CORIARIA (доклинические исследования безопасности)

Якубова Р.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Выпова Н.Л., Тагайалиева Н.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.
Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. *Rutanning embriotoksik va teratogen ta'sirining tabiati va namoyon bo'lishini, uning tajriba hayvonlari reproduktiv faoliyatiga, shuningdek, mumkin bo'lgan genotoksik ta'sirini tadqiq qilish.*

Materiallar va usullar. *Rutanning embriotoksik va teratogen ta'siri tana vazni 180-200 g bo'lgan 60 ta urg'ochi zotsiz oq kalamushlarda aniqlandi. Embriotoksik ta'sir ko'rsatkichlari sifatida implantatsiyadan oldingi va keyingi embrional o'lim, rivojlanishdagi morfologik (anatomik) nuqsonlar, homila rivojlanishining umumiy kechikishi nazoratga nisbatan aniqlandi. Implantatsiyadan oldingi o'lim tuxumdonlardagi sariq tanalar va bachadondagi implantatsiya joylarining soni orasidagi farq bilan aniqlandi. Implantatsiyadan keyingi o'lim esa implantatsiya va tirik homilalar sonining farqi bilan aniqlandi. Har bir guruhda embriotoksik ta'sir, homilaning massasi va uning kranio-kaudal o'lchami aniqlandi. Rutanning mutagen faolligi klinik sog'lom donorlardan olingan odam periferik qon limfotsit hujayralarida in vitro sharoitida aniqlandi. Xromosoma aberratsiyalari, ya'ni xromosomalar strukturasidagi o'zgarishlar tahlili metafaza bosqichidagi hujayralarda ZEISS mikroskopi yordamida o'tkazildi.*

Olingan natijalar. *Tadqiqot natijalariga ko'ra, Rutan 25 va 100 mg/kg dozalarda uzoq vaqt davomida oshqozonga yuborilganda homiladorlikning kechishiga va homila rivojlanishiga, urg'ochi va erkak kalamushlarning fertilligi va reproduktiv faoliyatiga, postnatal davrning dastlabki bosqichlarida naslning jismoniy rivojlanish ko'rsatkichlariga salbiy ta'sir ko'rsatmadi. Rutan preparti in vitro sharoitida o'stirilgan odam periferik qon limfotsit hujayralarida xromosoma aberratsiyalarini induktsiyalash testida 0,05 dan 0,3 mg/ml -gacha kontsentratsiyalarda qo'llanilgan usulning sezgirligi chegarasida mutagen ta'sir ko'rsatmadi.*

Kalit so'zlar: *tanninli totim Rhus coriaria L., Rutan, embriotoksiklik, genotoksiklik.*

SUMMARY

Objective. *Study to establish the nature and severity of the embryotoxic and teratogenic effects of Rutan, its effect on the reproductive function of experimental animals, as well as possible genotoxic manifestations.*

Material and methods. *Determination of the embryotoxic and teratogenic effects of Rutan was carried out on 60 outbred female rats weighing 180-200 g. Pre- and post-implantation embryonic mortality, morphological (anatomical) malformations, and a general delay in fetal development in comparison with the control were determined as indicators of the embryotoxic effect. Pre-implantation mortality was determined by the difference between the number of corpus luteum in the ovaries and the number of implantation sites in the uterus. Post-implantation mortality was determined by the difference between the number of implantation and the number of live fetuses. The embryotoxic effect was assessed in each group, the weight and cranio-caudal size of the fetuses were determined. Experiments to study the mutagenic activity of Rutan were carried out on in vitro human peripheral blood lymphocytes obtained from clinically healthy donors. Analysis for the presence of chromosomal aberrations, that is, changes in the structure of chromosomes, was performed at the stage of cellular metaphase under a ZEISS microscope at a magnification of 100x10.*

Results. *The results of the study showed that with prolonged intragastric administration at doses of 25 and 100 mg/kg, Rutan does not affect the course of pregnancy and intrauterine development of fetuses, the fertility and reproductive function of females and males, and the indicators of the physical development of rat offspring in the early postnatal period of life. As part of the sensitivity of the method of chromosome aberrations on human peripheral blood lymphocytes in vitro in the studied concentrations from 0.05 to 0.3 mg/ml, the mutagenic effect of Rutan's substance was not detected.*

Keywords: *tannic sumac Rhus coriaria L., Rutan, embryotoxicity, genotoxicity.*

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, во всем мире по состоянию на 2 августа 2023 г. было зарегистрировано 768 983 095 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, включая 6 953 743 случая смерти. Некоторые люди продолжают испытывать симптомы COVID-19 в течение нескольких месяцев или даже дольше, хотя большинство из них выздоравливают в течение нескольких недель. По текущим оценкам, около 10% инфицированных людей страдают длительным COVID, что эквива-

лентно как минимум 65 миллионам человек во всем мире. Более высокие показатели заболеваемости длительным COVID выявлены у госпитализированных людей (в сумме примерно 50-70% случаев). Не существует лекарства или лечения для длительного COVID, и точные причины состояния до сих пор до конца не изучены.

С возникновением пандемии коронавирусной инфекции остро встала проблема поиска эффективного плана лечения для сдерживания распространения инфекции и разработки эффективной терапии. Процесс разработки лекарств утомителен и требует нескольких лет, чтобы они достигли своих предполагаемых получателей. Даже если подходящее лекарство-кандидат разработано, крупномасштабное производство в короткие сроки обычно представляет собой сложную задачу. Чтобы преодолеть эту ситуацию, ранее разработанные противовирусные препараты тестируются против новых вирусов, что называется перепрофилированием лекарств. Побочные эффекты от легких до тяжелых характерны для приема любых лекарств, не только противовирусных средств. Подавляющее большинство имеющихся в продаже лекарств могут иметь легкие побочные эффекты, такие как аллергические реакции, тошнота и некоторые желудочно-кишечные симптомы, которые чаще всего проходят сами по себе и/или могут требовать минимального медикаментозного лечения. Однако в некоторых случаях противовирусные препараты могут вызывать побочные эффекты при применении во время беременности. Совсем недавно всесторонний обзор результатов обсервационных исследований среди беременных пациенток с SARS-CoV-2 показал безопасность и эффективность применения противовирусного препарата Ремдесивир, одобренного FDA [9]. После пандемии гриппа H1N1 2009 г. была изучена база данных по безопасности осельтамивира (Тамифлю) компании «Рош», и последующий анализ показал, что осельтамивир вряд ли может вызвать неблагоприятные исходы беременности или плода [15]. Однако другие противовирусные препараты, такие как ингибиторы протеазы, используемые для лечения ВИЧ, связаны с неблагоприятными перинатальными исходами, в том числе рождением плода с низкой массой тела [11]. Фавипиравир, включенный в перечень препаратов для терапии больных COVID-19 обладает как эмбриотоксическим, так и тератогенным действием, поэтому его следует назначать с осторожностью. Из-за его тератогенного потенциала широкое использование фавипиравира для лечения или профилактики COVID-19 все еще обсуждается и нуждается в дальнейшей оценке [16].

Первый в мире пероральный препарат для лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [20] – Молнупиравир, торговое название Lagevrio, разрешенный к применению в США 23 декабря 2021 года, оказывает противовирусное действие, вызывая летальные мутации во время синтеза вирусной РНК. Однако из-за общего промежуточного соединения рибозодифосфата, общего для предшественников РНК и ДНК, препарат обладает потенциальным токсическим риском для хозяина. Низкая клиническая эффективность и возможные мутагенные эффекты молнупиравира ограничивают его широкое клиническое применение.

В Узбекистане в марте 2021 года к применению для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19 разрешен противовирусный препарат Рутан (Рег. удостоверение №DV/M 03750/03/21 от 01.03.2021г.), ранее разрешенный к применению для лечения вирусов гриппа A-H3N2 и H1N1, гриппа B (рег. удостоверение №DV/M 00339/09/15 от 01.09.2015г.). Препарат Рутан эффективно ингибирует две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-CoV-2: 3CLpro и РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса [7]. Клинические испытания препарата успешно проведены на взрослых и детях на базе ГУ «Специализированной больницы Зангиота №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией» и доказана эффективность его применения [2, 3, 8]. Преимуществом данного препарата является его пероральная форма и, следовательно, возможность его применения в домашних условиях.

Безопасность используемых препаратов, их низкая токсичность на органы и системы организма являются одним из определяющих факторов при выборе медикаментозного лечения. В частности, в научной литературе представлено очень мало сведений по репродуктивной токсичности полифенолов, их влиянию на репродуктивные процессы [4].

Для оценки репродуктивной токсичности и генотоксичности препарата Рутан методами, рекомендованными ФармКомитетом при ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз, в рамках доклинических испытаний были проведены исследования по установлению характера и выраженности эмбриотоксического и тератогенного действия Рутана, его влияния на репродуктивную функцию экспериментальных животных, а также возможные генотоксические проявления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субстанция препарата Рутан представляет собой лиофилизированный порошок белого цвета с сероватым оттенком.

Животные. Доклинические исследования специфической токсикологии субстанции препарата Рутан были проведены на мышах и крысах. Манипуляции с лабораторными животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [12]. Животные находились в свободном доступе к еде и воде, в условиях вивария, на стандартном рационе питания. Исследования выполнены согласно методическим рекомендациям по

проведению доклинических исследований лекарственных средств [6].

Определение эмбриотоксического и тератогенного действия Рутана проведено на 60 белых беспородных крысах-самках массой 180-200 г. На стадии цикла, соответствующего позднему проэструсу или раннему эструсу, самок крыс подсаживали к самцам в соответствии 2:1 или 3:1 в конце рабочего дня, а утром на следующий день исследовали влагалищный мазок под малым увеличением микроскопа. Если влагалищный мазок содержал сперматозоиды, то день обнаружения считали первым днём беременности. Беременных самок разделяли на 3 группы по 20 животных в каждой. Крысам двух опытных групп ежедневно с 1-ого по 19 день беременности вводили внутрижелудочно Рутан в дозах 25 и 100 мг/кг; животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в эквивалентном объёме. За беременными самками вели ежедневное наблюдение: за их общим состоянием, поведением, опрятностью и проводили еженедельные взвешивания животных.

На 20-й день беременности самок умерщвляли путём дислокации шейных позвонков и вскрывали. В качестве показателей эмбритоксического действия определяли пред- и постимплантационную эмбриональную смертность, морфологические (анатомические) пороки развития, общую задержку развития плодов в сравнении с контролем. Предимплантационную смертность определяли по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке. Постимплантационную смертность определяли по разности между количеством имплантации и числом живых плодов. Эмбриотоксический эффект оценивали в каждой группе, определяли массу и краниo-каудальный размер плодов. Выявляли среди них структурные аномалии, затем для изучения внутренних органов одну половину плода из контрольных и опытных групп помещали в жидкость Боуэна на 1-2 недели с целью изучения аномалии развития внутренних органов по методу сагиттальных срезов [19], 1965). Другую половину плодов фиксировали в 96% этаноле для изучения состояния скелета по методу Доусона [1].

Ввиду того, что отклонения в развитии плодов могут проявляться в более поздний период, часть беременных самок из каждой группы отсаживали в отдельные клетки для естественных родов с последующим наблюдением за развитием потомства в постнатальном периоде (поколение исследовали в течение 1-го месяца).

Изучение влияния препарата Рутан на репродуктивную функцию проведено на 50 самцах и 100 самках белых беспородных крыс массой 160-180 г. Рутан вводили внутрижелудочно в дозах 25, 100 мг/кг массы тела самцам – в течение 60 дней, самкам – в течение 15 дней. Затем животных с введенным Рутаном спаривали с интактными животными. Контрольным животным вводили физ-раствор тем же путем и в том же объеме. Самок подсаживали к самцам в стадии проэструза в соотношении 2:1 сроком на 2 эстральных цикла. Оплодотворение регистрировали с помощью вагинальных мазков. Половину отсаженных самок умершвляли на 18 день беременности. Определяли уровень предимплантационной смертности зародышей по количеству желтых тел в яичниках, местам имплантаций в матке и количеству живых и погибших плодов. Для оценки плодовидости вычисляли индекс плодовидости и индекс беременности. Другую половину самок отсаживали до естественных родов и вели наблюдение за физическим развитием потомства в раннем постнатальном периоде жизни.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа данных проведен расчет средней по группам и ошибки средней. t-тест Стьюдента использован для выявления различий между группами, выбранный уровень значимости составляет $p<0,05$.

Изучение мутагенной активности препарата Рутан проведено на лимфоцитах периферической крови человека, полученных от трех клинически здоровых доноров. Культивирование лимфоцитов от каждого донора проводили согласно стандартному методу, рекомендованному [5]. В среду для культивирования, состоящую из (в расчете на 1 флакон): 6 мл среды RPMI 1640 с глутамином ("ПАНЭКО", Россия), 1 мл эмбриональной телячьей сыворотки (пр-во Франция-Германия), 40 мкг/мл гентамицина и 20 мкг/мл митогена - фитогемагглютинина (ФГА "DifcoP"), добавляли 0,8 мл цельной крови и инкубировали при 370С. Препарат Рутан в концентрациях 0,05; 0,075; 0,15 и 0,3 мг/мл добавляли в культуру через три часа от начало инкубации и оставляли до 51-53 ч. За 2 часа до фиксации в культуральную среду вводили колхицин (0,4 мкг/мл), После фиксации клеток при 1000 об/мин в течение 7 мин добавляли 7 мл, предварительно нагретого до температуры 370С, гипотонического раствора 0,075 М KCl, после чего пробирки вновь помещали в термостат на 20 мин. Далее фиксацию проводили в три этапа холодным фиксатором, состоящим из 3:1 метанол:уксусная кислота. Клеточную суспензию раскапывали на поверхность стекол и высушивали на воздухе, окрашивали 4%-м раствором Романовского-Гимза. Анализ хромосом проводили в стадии метафазы на микроскопе ZEISS при увеличении 100x10. На каждую культуру анализировали не менее 300 метафаз.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом сравнения соотношений «Comparison of proportions calculator» [14] согласно Campbell [10] и Richardson [18]. За статистически значимый принимали уровень значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ежедневный осмотр беременных самок после внутрижелудочного введения препарата Рутан в до-

зах 25 и 100 мг/кг не выявил существенной разницы в их общем состоянии, опрятности по сравнению с контрольной группой беременных самок крыс, не изменились показатели плодовитости, число мертвых и резорбированных плодов у самок (табл. 1). Статистической разницы в выживаемости и гибели плодов до имплантации и после имплантации в изученных группах животных не обнаружено. Макроскопические исследования плодов опытных крыс не выявили каких-либо различий в их внешнем виде, массе тела и кранио-каудальном размере по сравнению с плодами контрольной группы крыс (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Влияние препарата Рутан на течение беременности и внутриутробное развитие плодов у крыс при внутрижелудочном введении в дозах 25 и 100 мг/кг (M±m; n=20)

Показатели	Контроль	Рутан, 25 мг/кг	Рутан, 100 мг/кг
Число самок в опыте	20	20	20
Плодовитость самок (число плодов на 1 самку)	10,0±0,6	9,7±0,67	9,5±0,23
Число желтых тел на 1 самку	9,6±0,29	9,4±0,91	9,3±0,11
Число мертвых и резорбированных плодов на 1 самку	0,35±0,05	0,4±0,05	0,36±0,05
Гибель эмбрионов %			
Доимплантационная	2,5±0,14	2,7±0,13	2,8±0,12
Постимплантационная	3,4±0,13	3,3±0,24	3,37±0,08
Общая выживаемость эмбрионов, %	94,1±0,66	93,89±0,74	92,84±1,32
Масса эмбрионов, г	2,68±0,02	2,64±0,03	3,04±0,01
Размер эмбрионов, мм	28,8±0,23	29,0±0,29	30,5±0,18

При исследовании внутренних органов плодов опытных групп крыс по методу Вильсона и костной системы по методу Даусона не выявлено каких-либо отличий в окостенении трубчатых костей конечностей при введении препарата Рутан в дозах 25, 100 мг/кг. Так, длина лучевой кости у плодов опытных крыс в среднем равнялось 15,0±1,3 и 15,2±1,2 мм соответственно, а в контроле 14,6±1,2 мм. По другим показателям число рёбер, центров окостенения в метатарзальных и метакарпальных костях скелета плодов контрольных и опытных крыс также не различались (табл. 3).

Таблица 2

Результаты макроскопических исследований эмбрионов крыс, получавших препарат Рутан при внутрижелудочном введении в дозах 25 и 100 мг/кг

Показатели	Контроль	Рутан, 25 мг/кг	Рутан, 100 мг/кг
Количество исследованных эмбрионов	72	72	72
Кровоизлияния %			
подкожные	нет	нет	нет
лицевой череп	2	2	2
в грудную полость	-	1	1
в брюшную полость	3	3	3
Аномалии развития головного и спинного мозга %			
кровоизлияние	-	-	-
расширение желудочков мозга	-	-	-
кровоизлияния в спиной мозг	-	-	-

Таблица 3

Показатели состояния скелета плодов крыс под влиянием препарата Рутан при внутрижелудочном введении в дозах 25 и 100 мг/кг

Показатели	Группа животных		
	Контроль	Опытные группы	
		25 мг/кг	100 мг/кг
Количество плодов исследованных по Даусону	50	50	50
Число центров оссификации: грудины	3,85±0,11	3,40±0,11	3,5±0,11
Число центров оссификации метакарнальных костей			
справа	2,90±0,05	2,85±0,05	2,90±0,05
слева	2,90±0,05	2,95±0,05	2,85±0,05
Рёбра			
число справа	13,00	13,00	13,00
число слева	13,00	13,00	13,00
длина, мм	14,6±1,2	15,0±1,3	15,2±1,2

Далее представлены результаты исследования влияния препарата Рутан на репродуктивную функцию крыс (табл. 4 и 5). Длительное введение препарата Рутан самцам и самкам опытных крыс не повлияло на течение беременности и сроки родов, они составили 20-21 день, как и в контроле. Аналогичный срок имел место и у контрольной группы крыс. Показатели беременности, а также смертности плодов сохранялись во всех группах с введенным Рутаном в дозе 25 и 100 мг/кг самкам и самцам.

Таблица 4

Изучение влияние препарата Рутан при его внутрижелудочном введении на репродуктивную функцию крыс в дозах 25 и 100 мг/кг (n=20)

Показатели	Контроль	♂♂ - Рутан ♀♀ - интактные		♂♂ - интактные ♀♀ - Рутан	
		25 мг/кг	100 мг/кг	25 мг/кг	100 мг/кг
Индекс беременности, %	95% (19/20)	95% (19/20)	95% (19/20)	95% (19/20)	90% (18/20)
Предимплантационая смертность %	3,5±0,7	3,9±0,7	4,2±0,6	3,3±0,6	4,3±0,8
Постимплантационая смертность %	3,7±0,7	3,7±0,5	4,0±0,5	3,5±0,6	4,5±0,6

Изучение физического развития потомства крыс в раннем постнатальном периоде жизни также не выявило отклонений у опытных крыс, сохраняются динамика массы тела, регистрированная на 4, 7, 14 и 21 день после рождения,и показатели созревания крысят (табл. 5).

Таблица 5

Изучение физического развития потомства крыс в раннем постнатальном периоде жизни

Показатели	Контроль	♂♂ - Рутан ♀♀ - интактные		♂♂ - интактные ♀♀ - Рутан	
		25 мг/кг	100 мг/кг	25 мг/кг	100 мг/кг
Количество потомств	20	20	20	20	20
Количество плодов	120	120	120	120	120
Отлипание ушной раковины, дни	2	2	2	2	2
Появление волосяного покрова, дни	5	5	5	5	5
Прорезывание резцов, дни	6	6	6	6	6
Открытие глаз, дни	12	12	12	12	12
Опускание семенников	24	24	24	24	24
День открытия влагалища, n=20	29	29	29	29	29
Масса крысят, г, n=20					
4 день	8,9±0,2	8,8±0,7	8,7±0,6	8,6±0,9	8,7±0,9
7 день	12,6±0,4	13,1±0,8	13,4±0,9	12,9±1,1	14,0±1,0
14 день	21,7±0,9	21,6±1,1	21,5±1,3	21,7±1,9	21,8±2,5
21 день	29,0±1,5	30,1±2,8	31,0±2,15	30,4±2,8	30,7±2,9

Проведенные исследования указывают на отсутствие эмбриотоксических и тератогенных изменений у плодов крыс при внутрижелудочном введении беременным самкам субстанции Рутана в дозах 25 и 100 мг/кг в течение всего срока беременности. Длительное 60-тидневное внутрижелудочное введение самцам субстанции Рутана в дозах 25 и 100 мг/кг, а также 15-тидневное внутрижелудочное введение самкам не приводит к нарушению репродуктивной функции у подопытных животных, сроков беременности, развитию аномалий у плодов; рожденные в опыте крысята по показателям физиологического созревания и роста соответствуют контрольному молодняку.

Представленные данные по репродуктивной токсичности Рутана, полученные в ходе длительного эксперимента на млекопитающих, соответствуют проведенным испытаниям с экстрактом растения Rhus coriaria L. на модели эмбриона рыбки, где также показано отсутствие эмбриотоксического эффекта [13].

Данные по изучению генотоксичности различных экстрактов растений семейства Сумаха представлены в научной литературе достаточно широко. Так, при исследовании генотоксических свойств метанольного экстракта Rhus coriaria в концентрациях 250, 500 или 750 мкг/мл RCE не было обнаружено повреждающего действия на ДНК плазмиды pET22-b(+) и индукции микроядер в лимфоцитах человека (период обработки 24 или 48 часов) in vitro. При введении экстракта в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг не выявлено хромосомных аберраций в клетках костного мозга крыс в течение 12 или 24 часов лечения in vivo [17].

Для изучения генотоксического эффекта анализа препарата Рутан in vitro отбирали пластинки, отвечающие стандартным требованиям: пластинки в диплоидных метафазах с хорошо разбросанными хромосомами без наложений, с полным набором хромосом. В качестве цитогенетических показателей различали и проводили подсчет одиночных и парных фрагментов, хроматидных и хромосомных обменов, клеток с множественными (до 5 на одну метафазу)

повреждениями, клеток с тотальной фрагментацией хромосом. Принимая во внимание возможность артефактов, связанных со спецификой приготовления препаратов, клетки с анеуплодией не учитывались, из анализа характера повреждений хромосом исключали гепы (ахроматические пробелы). Результаты представлены в таблице 6. Количество микроскопически обнаруженных хромосомных аберраций при введении в культуральную среду различных концентраций Рутана (от 0,05 до 0,3 мг/мл) остается на контрольном уровне, составляя от 0,36% для концентрации 0,075 мг/мл до 0,67% - для концентрации 0,150 мг/мл. В контроле уровень метафаз с перестройками составлял 0,54%.

Как в контроле, так и при введении Рутана во всех случаях выявлены только одиночные нарушения (поэтому количество метафаз с перестройками равнялось общему числу всех перестроек), и представлены они в основном одиночными фрагментами.

Таблица 6

Результаты исследования мутагенной активности препарата Рутана лимфоцитах периферической крови человека (n=3)

Концентрация Рутана, мг/мл	Число изученных метафаз	Метафазы с перестройками		Перестройки	
		число	%	всего	На 100 метафаз
Контроль	1113	6	0,54	6	0,54
0,050	1071	5	0,47	5	0,47
0,075	1110	4	0,36	4	0,36
0,150	1048	7	0,67	7	0,67
0,300	1100	6	0,56	6	0,56

Отсутствие качественных и количественных различий ($p>0,05$) в хромосомных нарушениях при введении в культуральную среду препарата Рутан в концентрациях от 0,05 до 0,3 мг/мл по сравнению с контрольными показателями позволило сделать вывод об отсутствии у Рутана мутагенных свойств.

ВЫВОДЫ

1. При внутрижелудочном введении субстанции препарата Рутан крысам в дозах 25 и 100 мг/кг не выявлено наличие репродуктивной токсичности.

2. В рамках чувствительности метода хромосомных аберраций на лимфоцитах периферической крови человека in vitro в исследованных концентрациях от 0,05 до 0,3 мг/мл мутагенного действия субстанции Рутана не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыбан А.П. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ / А.П. Дыбан, В.С. Баранов, И.М. Акимова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – Т.59. – № 10. –С. 89-100.
2. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Байназаров М.М. Оценка эффективности препарата Рутан в комплексной терапии COVID-19 и постковидных состояний у детей. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – №4.1 (138). – С. 39-45.
3. Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Кадырова Н.Э., Каримов Д.А., Байназаров М.М., Мардонова Х.А. Отечественный препарат Рутан и его возможности при лечении COVID-19 у детей. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – №4. – С. 102-104.
4. Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.Д., Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Гуляев А.Е., Кавушевская Н.С., Синюкова Т.А. Оценка влияния полифенолов и флавоноидов растительного сырья на течение беременности и ее исходы. // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – 1(47). – С. 67-74.
5. Оценка и контроль ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных препаратах в целях снижения потенциального риска канцерогенеза (ICH M7).
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
7. Салихов Ш.И., Ajiaikebaier AISA, Jingshan SHEN, Yechun XU, Huaqiang XU, Gengfu XIAO, Xiangrui JIANG, Leike ZHANG, Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Мирзаахмедов Ш.Я., Абдулладжанова Н.Г., Бердиев Н.Ш. Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов. Патент IAP 06574 от 21.09.2021.
8. Саматова И.Р., Байжанов А.К., Хикматуллаева А.С. Эффективность комплексной терапии больных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 // Инфекция. Иммунитет и фармакология. – 2021. – №4. – С. 90-94
9. Budi D.S., Pratama N.R., Wafa I.A., Putra M., Wardhana M.P., Wungu C.D.K. Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. // Heliyon. – 2022 – 8. – P.e08835
10. Campbell I. Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. // Statistics in Medicine. – 2007. – V.26. – P.3661-3675
11. Cowdell I., Beck K., Portwood C., Sexton H., Kumarendran M., Brandon Z., Kirtley S., Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: A systematic review and

meta-analysis. // Clinical Medicine. – 2022. – V.46. – P. 101368.
12. European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. September 22, 2010. Official Journal of the European Union, L 276/33- L276/79.10.7150/ijbs.74676
13. Lo Vecchio G., Cicero N., Nava V., Macrì A., Gervasi C., Capparucci F., Sciortino M., Avellone G., Benameur Q., Santini A., Gervasi T. Chemical Characterization, Antibacterial Activity, and Embryo Acute Toxicity of Rhus coriaria L. Genotype from Sicily (Italy). // Foods – 2022. – Feb 14. – V. 11(4). – P.538. doi: 10.3390/foods11040538.
14. MedCalc Software Ltd. Comparison of proportions calculator. https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php (Version 22.007; accessed June 27, 2023)
15. Megli C.J., Coyne C.B. Infections at the maternal–fetal interface: An overview of pathogenesis and defence. // Nat. Rev. Microbiol. – 2022. – V.20. – P. 67–82.
16. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? // J Virus Erad. – 2020. – V.6. – P. 45-51
17. Timocin T., Arslan M., & Basri Ila H. Evaluation of in vitro and in vivo genotoxic and antigenotoxic effects of Rhus coriaria. // Drug and Chemical Toxicology. – 2021. – V.44(4). – P. 409-417.
18. Richardson JTE. The analysis of 2 x 2 contingency tables - Yet again // Statistics in Medicine. – 2011. – V.30. – P.89
19. Wilson JG. Embryological considerations in teratology. // Ann N Y Acad Sci. – 1965. – Mar 12. – V.123. – Pp. 219-27. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb12260.x.
20. https://www.gov.uk/government/news/first-oral-antiviral-for-covid-19-lagevrio-molnupiravir-approved-by-mhra

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.153.455- 008.61 : 616.462 : 616.98 : 578.834.1- 06 - 07 – 084

ПОСТКОВИДНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Алиева А.В.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова МЗ РУз

XULOSA

Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda koronavirus infektsiyasining oqibatlari to'liq o'rganilmagan.

***Ishning maqsadi** diabet bilan og'rigan bemorlarda Coviddan keyingi asoratlarni o'rganish edi.*

***Materiallar va usullar.** Biz 2020 yilda koronavirus infektsiyasi bilan kasallangan va virusli infektsiyaning o'tkir davridan keyin 1-24 oy ichida statsionar davolanish uchun RSNPMCE klinikasiga murojaat qilgan qandli diabet bilan og'rigan 188 nafar bemorni tekshirdik. Tadqiqotga qo'shilish mezonlari quyidagilardan iborat edi: 2020 yilgacha tashhis qo'yilgan 2-tur qandli diabet (QD) mavjudligi, PCR bilan tasdiqlangan COVID-19 infektsiyasi tarixi. Cheklash mezonlari 2020 yilda va undan keyin tashhis qo'yilganlik, homiladorlik va diabet edi.*

***Natijalar va muhokama.** D-dimer darajasining oshishi 0-3, 7-9 va 19-24 oylarda kuzatildi, bu COVID-19dan keyin 4-9 oyda fon Villebrand omilining ko'payishi va 4-6 oyda tromboz bilan birga keldi. Koronavirus infektsiyasidan keyingi 4-6 oylik davr ham yallig'lanish belgilarining ko'payishi va yiringli asoratlarning rivojlanishi bilan tavsiflangan. Polinevropatiyaning rivojlanishi COVID-19 dan keyingi dastlabki 6 oy davomida qayd etilgan; 6-12 oylik davrlarda vaskulitning rivojlanishi xarakterli edi. COVID-19 dan keyin 1-3 oy va 10-24 oylik davrda yangi qayd etilgan gipertenziya rivojlanishi holatlari kuzatildi.*

***Xulosa.** Koronavirus infektsiyasidan keyin 2 yil davomida 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda trombotik asoratlar, yangi boshlangan arterial gipertenziya va diabetning surunkali asoratlarining tezlashtirilgan rivojlanishi xavfi saqlanib qoladi, bu esa bunday bemorlarni diqqat bilan maqsadli kuzatishni talab qiladi.*

***Kalit so'zlar:** qandli diabet, post-Covid davr, asoratlar.*

SUMMARY

The consequences of coronavirus infection in patients with diabetes have not been fully studied.

***The aim of the work** was to study post-Covid complications in patients with diabetes.*

***Materials and methods.** We examined 188 patients with diabetes mellitus who had a coronavirus infection in 2020 and applied to the RSSPMCE clinic for inpatient treatment within 1-24 months after the acute period of viral infection. The criteria for inclusion in the study were: the presence of type 2 diabetes mellitus (DM), diagnosed before 2020, a history of COVID-19 infection confirmed by PCR. Exclusion criteria were pregnancy and diabetes diagnosed in 2020 and later.*

***Results and discussion.** An increase in D-dimer levels was observed at 0-3, 7-9 and 19-24 months, which was accompanied by an increase in von Willebrand factor at 4-9 months and thrombosis at 4-6 months after COVID-19. The period of 4-6 months after coronavirus infection was also characterized by an increase in inflammatory markers and the development of purulent complications. The progression of polyneuropathy was noted during the first 6 months after COVID-19; for periods of 6-12 months, the development of vasculitis was typical. In the periods of 1-3 months and 10-24 months after COVID-19, cases of the development of newly registered hypertension were observed.*

***Conclusion.** Patients with type 2 diabetes mellitus for 2 years after coronavirus infection remain at risk of developing thrombotic complications, new-onset arterial hypertension and accelerated progression of chronic complications of diabetes mellitus, which requires careful targeted monitoring of such patients.*

***Keywords:** diabetes mellitus, post-Covid period, complications.*

Пандемия COVID-19 нанесла социально-экономический урон всем без исключения странам мира. Несмотря на окончание пандемии, её последствия могут быть также серьёзными, особенно среди пациентов с хроническими заболеваниями [1].

Согласно определению ВОЗ, постковидный синдром – это болезнь, ко-торая развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфек-ции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение трех месяцев от начала заболевания

COVID-19 и характеризуется наличием симптомов и по-следствий на протяжении не менее двух месяцев. Симптомы и последствия постковидного синдрома невозможно объяснить каким-либо альтернативным диагнозом [5].

Наиболее частыми жалобами и симптомами являются быстрая утомля-емость, одышка в покое или при незначительной физической нагрузке и нарушение когнитивных функций – чаще ухудшение памяти, снижение спо-собности к концентрации внимания, – а также депрессивные состояния. При-чем вышеперечисленные симптомы могут сохраняться с исходного вирусного заболевания, либо появляться после выздоровления. Отмечаются также реци-дивы подобных симптомов с течением времени. При этом лонг ковид – это состояние, при котором симптоматика COVID-19 сохраняется в течение 4 недель и более [1].

Авторы из Великобритании (Ayoubkhani D. и соавт.) [3] провели ретро-спективное когортное исследование, в котором показали показали, что в течение 140 дней после выписки из стационара по поводу COVID-19, треть пациентов нуждалась в повторной госпитализации, больше, чем каждый десятый погибли после выписки, что, соответственно, в 4 и в 8 раз выше по сравнению с группой контроля. Также среди пациентов, перенесших COVID-19, были статистически значимо выше показатели респираторных заболеваний (p<0,001), сахарного диабета (p<0,001) и сердечно-сосудистых заболеваний (p<0,001). Чаще новые случаи заболеваний наблюдались среди лиц моложе 70 лет.

Поэтому для диагностики, лечения и профилактики постковидного син-дрома необходим интегрированный, а не сконцентрированный на каком-то одном заболевании подход.

Целью работы явилось изучение постковидных осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы обследовали 188 пациентов с сахарным диабетом, перенесших коронавирусную инфекцию в 2020 г. и обратившихся в клинику РСНПМЦЭ для стационарного лечения в течение 1-24 месяцев после острого периода вирусной инфекции. Критериями включения в исследование были: наличие сахарного диабета (СД) 2 типа, диагностированного до 2020 г., подтвержденный ПЦР факт перенесенной COVID-19 инфекции. Критериями исключения были беременность и СД, выявленный в 2020 г и позже.

В качестве критериев прогрессирования осложнений СД приняты следующие:

- Увеличение категории (тяжести) диабетической полинейропатии или регистрация новых случаев полинейропатии;
- Снижение рСКФ с изменением стадии ХБП согласно классификации ХБП и/или появление протеинурии или регистрация микроальбуминурии впервые;
- Возникновение впервые синдрома диабетической стопы.

В качестве сравнительных, исходных данных были взяты данные по каждому из обследованных пациентов, датируемые 2019 годом – до появления COVID-19, полученные из архива базы данных РСНПМЦЭ.

Осложнения COVID-19 регистрировались на основании данных анамнеза, физикального и лабораторно-инструментальных исследований в ходе госпитализации.

Ухудшение когнитивных функций расценивалось совместно с невропатологом с указанием субъетивно пациентом на снижение памяти и критического мышления.

Оценка состояния депрессии проводилась по шкале депрессии Гамильтона [4]. При этом отсутствие депрессии расценивалось при наборе менее 7 баллов. Наличие депрессии оценивалось при наборе 8 и более баллов.

Усиление прогрессирования ИБС оценивалось на основании увеличения функционального класса стенокардии напряжения или появления нестабильной стенокардии.

Также мы изучили динамику ряда показателей крови (Д-димер, фактор фон-Виллебранда, прокальцитонин, интерлейкин 6, ферритин, СРБ, показатели коагулограммы, печеночные ферменты, витамин Д, показатели гликемического контроля).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты представлены в таблицах 1-5.

Таблица 1

Динамика показателей АД и ИМТ у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
САД, мм рт.ст.	127,50 ±8,06	121,67 ±5,23	124,17±11,53	128,30 ±2,05	126,11 ±1,43	141,82 ±7,98	142,86 ±9,73
ДАД, мм рт.ст.	82,0 ±4,39	75,0 ±2,45	73,33 ±4,62	85,33 ±1,33	80,69 ±1,04	86,36 ±4,07	82,86 ±3,93
ИМТ, кг/м2	30,78 ±2,51	26,07 ±2,74	31,43 ±2,89	30,33 ±0,83	29,69 ±0,66	28,55 ±1,53	30,96 ±2,23

Значимой разницы в показателях АД и ИМТ в разные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции мы не наблюдали, однако отмечалась тенденция к повышению уровня систолического АД к 16-24 месяцу постковидного периода.

Таблица 2

Сроки повышения показателей воспаления и антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
Нейтрализующие антитела к COVID-19, Ед	1487,84± 360,54	1097,1± 359,26	603,07± 427,97	1145,39± 195,28	1081,59± 112,67	1049,04± 310,76	1458,66 ±311,48
Интерлейкин 6, пг/мл	8,45 ±1,69	62,07±45,33	30,09 ±9,18	31,49 ±9,80	33,33 ±5,57	17,33 ±6,70	16,82 ±5,21
Прокальцитонин, нг/мл	0,049±0,008	0,249±0,138	0,175 ±0,108	0,097 ±0,012	0,130 ±0,029	0,103 ±0,036	0,040 ±0,008
Ферритин, нг/мл	162,30±38,49	260,03±119,30	314,12±63,68	227,50 ±44,53	394,53 ±53,17	377,41±191,59	136,90 ±29,92
СРБ, ед	8,61 ±2,24	7,83 ±1,84	14,40 ±4,75	12,10 ±3,64	13,25 ±1,65	7,05 ±2,27	10,64 ±4,27

Таким образом, наблюдается снижение уровня нейтрализующих антител к вирусу SARS-CoV-2 к 7-9 месяцу после перенесенной инфекции с последующим повышением к 19-24 месяцу. Возможно, это связано с повторным контактом с вирусом, что не проявляется клинически. Обращает на себя внимание стойко высокий уровень интерлейкина 6 на протяжении 24 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции с максимальным подъемом уровня к 4-6 месяцу, что сопровождается повышением уровня прокальцитонина в этих же сроках. Повышение уровня ферритина наблюдается максимально в 7-9 и 13-18 месяцев после острого периода COVID-19. Уровень С-реактивного белка сохраняется повышенным до 2 лет после перенесенной коронавирусной инфекции с максимальным подъемом от 7 до 15 месяцев.

Таблица 3

Сроки повышения показателей свёртывающей системы крови у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
Повышение Д-димера (количество пациентов)	1 (10%)	2 (33%)	3 (50%)	9 (30%)	22 (31%)	2 (18%)	4 (50%)
Д-димер, мг/л	0,23 ±0,05	0,89 ±0,61	1,15 ±0,51	0,51 ±0,12	0,69 ±0,12	0,44 ±0,19	0,81 ±0,35
Повышение уровня фактора Виллебранда (количество пациентов)	1 (10%)	4 (67%)	4 (67%)	8 (27%)	21 (30%)	2 (18%)	3 (38%)
Фактор Виллебранда, (%)	128,20 ±14,05	191,00±40,16	170,33±14,58	131,81 ±6,55	141,36 ±6,97	138,44±26,69	141,14±21,29
Фибриноген, г/л	3,57 ±0,47	4,31 ±1,03	4,35 ±0,52	3,40 ±0,20	3,89 ±0,19	3,03 ±0,15	3,31 ±0,12
АЧТВ, с	23,52 ±1,04	23,57 ±1,25	24,57 ±1,89	23,46 ±0,43	25,20 ±0,63	23,95 ±0,50	23,79 ±0,60
МНО	0,961 ±0,033	1,058 ±0,063	1,015 ±0,036	0,960 ±0,013	1,054 ±0,041	0,929 ±0,102	0,928 ±0,029
ПТИ, %	111,80 ±5,73	99,17 ±7,91	107,17 ±7,71	111,47 ±2,61	101,94 ±2,31	104,73 ±5,37	109,57 ±3,84

На протяжении всего периода (до 2 лет) сохраняется риск развития тромбозов, что проявляется повышением уровня Д-димера у 10-50% пациентов, с максимальным повышением в сроках 7-9 месяцев. Повышение фактора Виллебранда отмечается от 4 до 9 месяцев после перенесенной инфекции. При этом значимых отклонений основных показателей коагулограммы – фибриногена, АЧТВ, МНО и ПТИ не отмечается, что позволяет предположить, что контроль риска тромбозов и кровотечений в постковидный период с помощью стандартной коагулограммы будет недостаточным и неэффективным.

В исследуемой когорте пациентов отмечалось повышение уровня ГГТ в сроках от 4 до 18 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, при этом значимых изменений уровня аминотрансфераз – АЛТ и АСТ не наблюдалось за исключением 16-18 месяцев после COVID-19, что может свидетельствовать не о поражении гепатоцитов непосредственно, а о системной реакции организма на воспаление с элементами повышения сосудистой проницаемости и аутоиммунных реакций [2].

Уровень витамина Д остаётся низким у всех обследованных пациентов независимо от срока наблюдения, несмотря на его активное применение в пандемию коронавирусной инфекции.

Высокий уровень маркеров воспаления сопровождается максимальным уровнем гликемии и гликированного гемоглобина у обследованных пациентов в сроках 7-9 месяцев. В остальные периоды значимой разницы в показателях гликемического контроля не наблюдалось.

В течение первых 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалась регистрация новых случаев диабетической полинейропатии в 80-83% случаев, с развитием нейропатической формы синдрома диабетической стопы от 13 до 24 месяцев после COVID-19. Ишемическая форма синдрома диабетической стопы регистрировалась с частотой от 10 до 27% на всем протяжении с максимальной частотой в сроках до 4 до 6 месяцев. Сроки 9-15 месяцев после вирусной инфекции характеризовались ре-

гистрацией васкулитов от 21 до 40%. Первые случаи тромбозов кавернозных синусов были зарегистрированы в сроках от 4 до 6 месяцев, с 10го месяца после коронавирусной инфекции с синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей, нехарактерные для СД, регистрировались на протяжении до 24 месяцев с частотой от 6,7 до 25% (от 2 до 8 пациентов). В сроках 13-15 месяцев после COVID-19 мы наблюдали 3 случая острой почечной недостаточности, потребовавшей проведения серии экстренных сеансов экстракорпоральной детоксикации с благоприятным исходом.

Таблица 4

Сроки повышения биохимических показателей крови у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения

Показатель, M±m	Сроки измерения (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
ГГТ, ед	43,70 ±5,76	114,67±78,59	77,33 ±30,23	46,80 ±5,27	83,14 ±14,14	76,36 ±21,48	28,57 ±4,76
АСТ, ед	27,37 ±8,12	24,50 ±9,79	26,50 ±7,02	21,15 ±2,21	24,09 ±2,07	66,67 ±37,83	24,33 ±4,74
АЛТ, ед	41,0 ±15,13	28,17 ±14,33	35,67 ±13,77	25,15 ±2,79	33,40 ±3,96	49,0 ±11,44	22,17 ±5,87
Витамин Д, нг/мл	19,98 ±4,32	18,41 ±4,98	17,68 ±8,11	21,10 ±2,70	18,26 ±1,80	16,58 ±2,44	11,67 ±1,73
Гликемия натощак, ммоль/л	9,53 ±1,06	10,28 ±1,88	14,36 ±3,37	9,61 ±0,84	9,95 ±0,44	9,54 ±1,21	11,73 ±1,44
Гликемия через 2 часа после завтрака, ммоль/л	11,74 ±1,19	13,48 ±2,10	16,70 ±2,95	12,22 ±0,82	11,77 ±0,46	12,24 ±1,26	15,27 ±1,25
HbA1c, %	8,29 ±0,86	7,32 ±0,98	10,42 ±0,71	9,01 ± 0,44	8,74 ±0,24	8,85 ±0,59	10,10 ±0,48

Таблица 5

Сроки регистрации осложнений у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения

Осложнения, n (%)	Сроки регистрации (после перенесенной коронавирусной инфекции), мес						
	0-3 (n=10)	4-6 (n=6)	7-9 (n=6)	10-12 (n=30)	13-15 (n=70)	16-18 (n=11)	19-24 (n=8)
Нейропатия	8 (80,0%)	5 (83,3%)	4 (67,7%)	17 (56,7%)	38 (54,3%)	8 (72,7%)	6 (75,0%)
СДС, нейропатическая форма	0	2 (33,3%)	0	2 (6,7%)	8 (11,4%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)
Гнойные осложнения	-	1 (16,7%)	-	1 (3,3%)	7 (10,0%)	1 (9,1%)	-
СДС, ишемическая форма	0	3 (50,0%)	1 (16,7%)	3 (10,0%)	8 (11,4%)	3 (27,3%)	2 (25,0%)
Васкулит	3 (30,0%)	-	2 (33,3%)	12 (40,0%)	22 (21,4%)	2 (18,2%)	-
Тромбозы (включая синус-тромбозы и тромбозы артерий верхних конечностей)	-	2 (33,3%)	-	2 (6,7%)	8 (11,4%)	2 (18,2%)	2 (25,0%)
ОПН					3 (4,3%)		
Когнитивные нарушения	2 (20,0%)	-	-	1 (3,3%)	5 (7,1%)	-	1 (12,5%)
Стойкая потеря обоняния вкуса	-	-	-	1 (3,3%)	4 (5,7%)	-	-
Стойкая мышечная слабость	7 (70,0%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	11 (36,7%)	28 (40,0%)	7 (63,6%)	4 (50,0%)
Депрессия	8 (80,0%)	4 (67,7%)	4 (66,7%)	14 (46,7%)	37 (52,9%)	8 (72,7%)	6 (75,0%)
Впервые возникшая АГ	5 (50,0%)	-	-	7 (23,3%)	8 (11,4%)	4 (36,4%)	3 (37,5%)

О развитии когнитивных нарушений, проявляющихся стойким снижением памяти и способностей логического мышления, сообщили от 1 до 5 пациентов в сроках 1-3, 12-15 и 19-24 месяцев. Следует отметить, что в данном случае имеется в виду субъективная оценка самим пациентом, поскольку отсутствовала возможность предварительной объективной оценки когнитивной функции каждого пациента до перенесенного COVID-19.

5 пациентов отметили стойкую потерю вкуса и обоняния в сроках от 10 до 15 месяцев после коронавирусной инфекции.

На протяжении 2 лет у большинства пациентов отмечались жалобы на стойкую мышечную слабость (от 36,7% до 70%). Также отмечалось развитие депрессии от 46,7% к окончанию первого года постковидного периода до 80% в первые 3 месяца.

В сроках 1-3 месяца и 10-24 месяцев после COVID-19 отмечались случаи развития впервые зарегистрированной АГ (соответственно, 50% и 11-37,5%).

В таблице 6 приведен свод данных по срокам повышения показателей крови и осложнений у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции.

Таблица 6

Сроки повышения показателей крови и осложнений у пациентов с СД после перенесенной COVID-19 инфекции по факту обращения

Показатель	Сроки повышения
Д-димер	0-3, 7-9 и 19-24 мес
Фактор Виллебранда	4-9 мес
Тромбозы	4-6 мес
Гнойные осложнения на стопе	4-6, 16-24 мес
Прокальцитонин	4-6, 16-18 мес
Прогрессирование полинейропатии	0-6 мес
Васкулиты	6-12 мес
IL 6	4-6 мес

Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на протяжении 2 лет после перенесенной коронавирусной инфекции сохраняется риск развития тромботических осложнений, впервые возникшей артериальной гипертензии и ускорения прогрессирования хронических осложнений сахарного диабета, что требует проведения тщательного целевого мониторинга таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса. ВОЗ, 6 октября 2021 г. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1 С.1-30.
2. Чернобровкина Т.В., Кершенгольц Б.М. Роль гамма-глутамилтрансферазы в адаптационгенезе и общей резистентности организма человека, регулируемая посредством участия в нейромедиаторном балансе и структурно-регуляторных функциях соединительной ткани. Ж. Наука и Образование. – 2015. – №2(78). – С.99-106.
3. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 2021;372:n693 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n693
4. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. BrJMedPsychol. 1959; 32: 50 - 55.
5. www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition.

УДК: 616-007.43-032-089.168.1:577.175.4

СОСТОЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ

Зупаров К.Ф.[1], Файзуллаева Н.Я.[2], Турсуметов А.А.[1], Аскаров Т.А.[1]
[1]Ташкентский педиатрический медицинский институт
[2]Институт иммунологии и геномики человека

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi: *implantatsiya qilingan polipropilen miqdori va operatsiyadan keyingi oksidlanish stressi o'rtasidagi mumkin bo'lgan munosabatni baholash va shu tariqa, agar mavjud bo'lsa, Esfil og'ir va Esfil yorug'lik to'rlari o'rtasidagi javob va biotoleransdagi farqlarni baholash edi.*

Tadqiqot materiallar va usullari. *Tadqiqotning birinchi bosqichida 127 nafar bemor, ikkinchi bosqichda 80 nafar bemor tekshirildi. Ushbu bemorlardan SOD darajasini aniqlashni tahlil qilish uchun ikkita guruh tuzildi: birinchi guruh Esfil og'irdan foydalanadigan 27 bemor va ikkinchi guruh PP Esfil yengildan foydalangan holda 34 bemor. SOD darajasi qon zardobida va yara ekssudatida IFA metodi bilan aniqlandi va 1, 3, 7 kunlarda davolash dinamikasida qiyosiy baholash o'tkazildi.*

Tadqiqot natijalari. *Operatsiyadan oldingi davrda SOD darajasini tahlil qilish nazorat qiymatlaridan 1,6 baravar va nazorat ko'rsatkichlaridan 1,8 baravar past edi. Operatsiyadan keying davrda davolash dinamikasida 3 va 7 kunlarda SOD darajasini oshish tendentsiyasi kuzatildi.*

Xulosa. *Alloplastika paytida Esfil-yengildan foydalanish antioksidant holatini tezroq tiklashni ta'minlaydi, shu bilan birga yuqori xavfsizlik va samaradorlikni namoyish etadi.*

Kalit so'zlar: *operatsiyadan keying qorincha churralari, superoksiddismutaza.*

SUMMARY

The aim of the study *was to evaluate the possible relationship between the amount of polypropylene implanted and postoperative oxidative stress and thus evaluate, if any, differences in response and biotolerance between Esfil heavy and Esfil light meshes.*

Materials and methods of research: *127 patients were examined at the first stage and 80 patients at the second stage of the study. From these patients, two groups were formed to analyze the determination of SOD levels: the first group of 27 patients using Esfil heavy and the second group 34 patients using PP Esfil light. The level of SOD was determined by ELISA in blood serum and in wound exudate, and a comparative assessment was carried out in the dynamics of treatment on days 1, 3, 7.*

Results of the study: *Analysis of the SOD level in the preoperative period was 1.6 times lower than the control values and 1.8 times lower than the control values. And in the postoperative period, in the dynamics of treatment, there was a tendency to increase the level of SOD on days 3 and 7.*

Conclusions: *The use of Esfil-lung during alloplasty provides a more rapid restoration of antioxidant status, while simultaneously demonstrating high safety and effectiveness.*

Keywords: *postoperative ventral hernias, superoxide dismutase*

Проблема лечения больных сложными послеоперационными вентральными грыжами является одной из актуальных и трудных задач современной хирургии [1, 3, 6]. Удельный вес данной патологии в структуре грыжевой болезни достигает в настоящее время 21-30,7% и не имеет тенденции к снижению [3, 7].

Послеоперационные вентральные грыжи составляют 5 - 11% от всех осложнений после лапаротомий [3, 4]. Актуальность проблемы обусловлена также высокой частотой раневых осложнений после герниопластики [1,4], рецидивов грыжеобразования [5,3].

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов, т.е. активных форм кислорода [9]. В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения, компенсаторным механизмом которой является антиоксидантная система [8, 9]. Среди ферментов АОС, в первую очередь, следует выделить супероксиддисмутазу (СОД) – антиоксидант, представляющий

первое звено защиты. Этот фермент находится во всех клетках, потребляющих кислород. Роль супероксиддисмутазы заключается в ускорении реакции превращения токсичного для организма кислородного радикала – супероксида в перекись водорода и молекулярный кислород.

Определение общего антиоксидантного статуса помогает клиницисту глубже оценить состояние организма наблюдаемого и потенциальные его защитные резервы при определенных и физиологических и патологических состояниях.

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить возможную взаимосвязь между количеством имплантированного полипропилена и послеоперационным окислительным стрессом и, таким образом, оценить, если таковые имеются, различия в реакции и биопереносимости между сетками Эсфил- тяжелый и Эсфил легкий

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе проведено ретроспективное сравнительное исследование результатов хирургического лечения 127 больных ПОВГ за период 2018-2021годов. Среди 127 больных было - 33 мужчин (26%) со средним возрастом 52,9 ±2,73 года и 94 женщины (74%), средний возраст которых составил 56,2±1,3 лет. Минимальный возраст больных был 21 год, максимальный - 83 года, средний возраст всех больных составил 55,3 ±1,2 года. Пациенты, страдающие диабетом, циррозом печени, любым хроническим воспалительным заболеванием или получающие кортикостероиды и/или иммуносупрессивную терапию (пациенты с новообразованиями), были исключены из исследования. При анализе учитывались варианты течения раневого процесса:

- течение раневого процесса без осложнений - течение раневого процесса с длительной раневой экссудацией;

- раневые осложнения (серомы, нагноение раны, некротические целлюлиты).

На втором этапе за период 2018-2021 годов было выполнено проспективное исследование у 80 пациентов послеоперационными вентральными грыжами.

Критериями включения в данную группу было наличие послеоперационной вентральной грыжи у больного, давшего согласие на проведение иммунологического обследования и плановое оперативное лечение в клиниках ТашПМИ с применением полипропиленового сетчатого имплантата фирмы «Линтекс», Эсфил стандарт и Эсфил легкий (Россия, Санкт-Петербург).

Для проведения данного исследования были сформированы 2 группы: 27 пациентов первой группе с применением «Эсфил-тяжелый» и 34 пациента второй группы с «Эсфил-легкий».

Мы проводили мониторинг у больных первой и второй группы.

В результате проведенного оперативного лечения всем пациентам с послеоперационными вентральными грыжами была проведена аллопластика брюшной стенки. По характеру выполненных операций, по локализации и величине грыжевого дефекта, возрасту, половому признаку и другим показателям исследуемые группы были сопоставимы.

Определение уровня супероксиддисмутазы (СОД) проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Human Reader HS (Germany) с помощью тест-систем ИФА-СОД (ООО "Цитокин", СанктПетербург, Россия).

При работе с данными применяли методы описательной статистики: определяли точечные оценки среднего (M), стандартного отклонения (SD). Проверку на нормальность значений показателей в выборках делали графически и с помощью критерия Шапиро-Уилкса. При отклонении распределений значений в выборках от нормального распределения применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

У пациентов с послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ) при эндопротезировании полипропиленовыми сетками Эсфил-тяжелый (1 группа) и Эсфил-легкий (2 группа) в ранние сроки после проведения оперативного вмешательства – на 1-й, 3-й и 7-й день после операции, мы исследовали уровень СОД параллельно в двух биологических жидкостях организма – в сыворотке крови и раневом экссудате (таб.1). Также уровень СОД был определен в сыворотке крови у 20 здоровых человек, соответствующего возраста и пола (контрольная группа).

Сравнительный анализ дооперационного уровня активности СОД в крови пациентов 1 и 2 групп с ПОВГ показало, что концентрации СОД в сыворотке крови (1044,1±71,8 пг/мл и 928,7±82,3 пг/мл соответственно) отличались от уровня СОД в контрольной группе (1670,5±52,9 пг/мл), и были ниже значений группы контроля в среднем в 1,6 и 1,8 раза соответственно, разница была статистически достоверной ($P<0,05$). При этом сравнение уровня СОД между исследуемыми группами достоверных различий не выявило (таб.1).

Далее мы провели сравнительный анализ концентрации СОД в сыворотке крови и в раневом экссудате на 1-й, 3-й и 7-й день после хирургического лечения у пациентов с ПОВГ 1 и 2 групп (рис.1, рис.2).

По представленным данным, изменения уровня СОД у пациентов 1 и 2 группы в сыворотке крови, носят однонаправленный характер и характеризуются снижением в раннем послеоперационном периоде, с последующим восстановлением его концентрации к концу первой недели (7-й день после операции). Этот факт объясняется тем, что АОС организма пациентов в первые дни после операции расходует большее количество основного антиоксиданта организма, в концу первой недели после операции постепенно восстанавливается и за счет меньшего использова-

ние СОД, его уровень в сыворотке крови начинает восстанавливаться. Однако необходимо обратить внимание на тот факт, что у 2 группы пациентов восстановление АОС организма происходит быстрее и уровень СОД повышается в 1,3 раза быстрее, чем у пациентов 1 группы, что говорит о том, что материал, использованный при аллопластике во 2 группе, вызывает меньший уровень антиоксидантного стресса в организме.

Таблица 1

Динамика содержания СОД в сыворотке крови и в раневой жидкости у больных 1 и 2 групп (пг/мл)

Группы	до операции	после операции		
		1-й день	3-й день	7-й день
	Сыворотка крови			
1 группа	1044,1±71,8	980,7±67,9	838,5±72,6	1171,4±81,8
2 группа	928,7±82,3	1026,4±59,6	832,2±63,3	1469,2±67,1
	Раневой экссудат			
1 группа	-	890,1±61,6	870,9±70,6	1052,9±63,7
2 группа	-	1014,7±69,1	857,7±68,7	1573,1±62,4

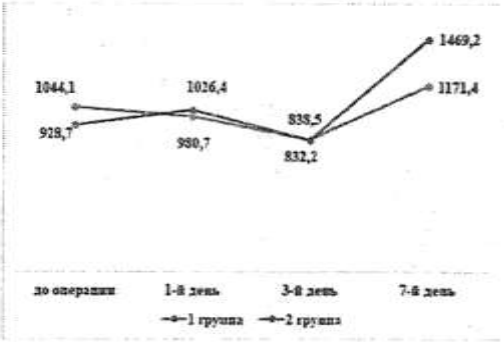


Рис. 1. Концентрация СОД в ранние сроки после операции в сыворотке крови у пациентов 1 и 2 групп (пг/мл).



Рис. 2. Концентрация СОД в ранние сроки после операции в раневом экссудате у пациентов 1 и 2 групп (пг/мл).

Характер изменений, выявленный при динамическом изучении уровня СОД в сыворотке крови, повторился и в раневом экссудате. То есть снижение уровня СОД, отмечаемое сразу же после операции (1-й день), постепенно начинает повышаться к 7 дню после операции, притом этот уровень у пациентов 2 группы в 1,6 раза выше, чем у пациентов 1 группы в эти же сроки.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Проведение коррекции послеоперационных вентральных грыж методом аллопластики уменьшает процесс деструктивных изменений и сопровождается нормализацией антиоксидантного статуса как на системном так и на местном уровне.

2. Применение Эсфил-легкий при проведении аллопластики обеспечивает более быстрое восстановление антиоксидантного статуса, одновременно демонстрируя высокую безопасность и эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егиев В.Н., Шурыгин С.Н., Чижов Д.В. Сравнение результатов пластики брюшной стенки «тяжелыми» и «легкими» полипропиленовыми эндопротезами при лечении послеоперационных вентральных грыж// Московский хирургический журнал – 2012. – Москва. – №2(24).– с.20-23
2. Кологривова Е.Н., Дерюгина М.С., Романова С.О., Муравьёва В.С. Особенности иммунного статуса и клинические проявления иммунной недостаточности у больных послеоперацион-

ными вентральными грыжами Медицинская Иммунология.– 2005.– Т. 7.– №5_6.– С. 563-568.
3. Лазаренко В.А., Иванов И.С., Иванов С.В., Цуканов А.В., Горяинова Г.Н., Иванов А.В. Исследование цитокинов у больных с послеоперационными вентральными грыжами Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.– 2013.– т. 8, № 3. – С. 39 - 43.
4. Паршиков В.В. Протезирующая пластика брюшной стенки в лечении вентральных и послеоперационных грыж: классификация, терминология и технические аспекты (обзор) // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – №. 2. – С. 138-152.
5. David M. Krpata, Clayton C. Petro, Ajita S. Prabhu, Luciano Tastaldi, Sam Zolin, Aldo Fafaj, Steven Rosenblatt, Benjamin K. Poulose, Richard A. Pierce, Jeremy A. Warren, Alfredo M. Carbonell, Matthew I. Goldblatt, Thomas G. Stewart, Molly A. Olson, Michael J. Rosen. Effect of Hernia Mesh Weights on Postoperative Patient-Related and Clinical Outcomes After Open Ventral Hernia Repair:A Randomized Clinical Trial// JAMA Surg. – 2021 .– Dec; 156(12): 1–8. Published online 2021 Sep 15.
6. David Schuermann, Meike Mevissen. Manmade Electromagnetic Fields and Oxidative Stress—Biological Effects and Consequences for Health// Int J Mol Sci. – 2021 Apr; 22(7): 3772. Published online 2021 Apr 6.
7. Kathleen Lockhart, Douglas Dunn, Shawn Teo, Jessica Y Ng, Manvinder Dhillon, Edward Teo, Mieke L van Driel, Cochrane Colorectal Cancer Group. Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair.//Cochrane Database Syst Rev. – 2018.– 2018(9): CD011517. Published online 2018 Sep 13.
8. Marcello Donati, Giovanna Brancato, Giuseppe Grosso, Giovanni Li Volti, Giuseppina La Camera, Francesco Cardì, Francesco Basile, Angelo Donati. Immunological reaction and oxidative stress after light or heavy polypropylene mesh implantation in inguinal hernioplasty: A CONSORT-prospective, randomized, clinical trial. //Medicine (Baltimore).– 2016 Jun; 95(24): e3791. Published online 2016 Jun 17.
9. Oktay V, Baydar O, Sinan UY. The effect of oxidative stress related with ischemiareperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. Arch Turk Soc Cardiol .– 2014.– 42(5): 419-25.

УДК: 616.381.5.612.339:611.3

ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИНИНГ ПЕРИТОНИТДАГИ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ

[1]Рахимов Б.К., [2]Расулов Ҳ.А.
[1]И. Иргашев номидаги Тошкент шаҳар 4-сон клиник шифохонаси,
[2]Тошкент педиатрия тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

Цель исследования *сравнительный аспект определения соответствующего объема и повышении эффективности операции при перитонитах в зависимости от распространенности и длительности процесса. Также в данной научной работе изучена реакция морфологических структур брюшины в зависимости от распространенности и длительности перитонита.*

Материалы и методы. *В данной статье приведен анализ 3655 больных, лечившихся в хирургическом отделении ГКБ №4 им. И.Иргашева г. Ташкента за два календарного года (2021 год – 1878 и 2022 год – 1777 больных). В исследовании применены клинические, инструментальные методы диагностики, хирургические и консервативные методы лечения и статистические методы обработки.*

Результаты. *В 2021 г. 124 (6.6%), а в 2022 г. 115 (6.5%) больные поступили с перитонитом. Самой частой причиной перитонита был острый аппендицит (44% и 35,6% соответственно в 2021 и 2022гг.). Летальность была высокой в группе с разлитым перитонитом – в 2021г.она составила 14,5%, а 2022г. – 13%. При перитоните усугубление морфологических изменений волоконных и клеточных структур брюшины связано с продолжительностью и распространенностью воспалительного процесса.*

Выводы. *Учитывая клиническое течение перитонита, длительность и распространённость воспалительного процесса, а также соответствующую реакцию морфологических структур брюшины, выбор метода и объёма оперативного вмешательства приводит к повышению эффективности лечения.*

Ключевые слова: *острый перитонит, оперативное лечение, дегрануляция, тучные клетки.*

SUMMARY

The aim of the study *is a comparative aspect of determining the appropriate volume and increasing the efficiency of surgery for peritonitis, depending on the prevalence and duration of the process. Also in this scientific work was studied, the reaction of the morphological structures of the peritoneum, depending on the prevalence and duration of peritonitis.*

Materials and methods. *This article provides an analysis of 3655 patients treated in the surgical department of the City Clinical Hospital No. 4 named after. I. Irgashev in Tashkent for two calendar years (2021 - 1878 and 2022 - 1777 patients). The study used clinical, instrumental diagnostic methods, surgical and conservative treatment methods and statistical processing methods.*

Results. *In 2021 124 (6.6%), and in 2022. 115 (6.5%) patients were admitted with peritonitis. The most common cause of peritonitis was acute appendicitis (44% and 35.6%, respectively, in 2021 and 2022). Mortality was high in the group with diffuse peritonitis - in 2021, it was 14.5%, and in 2022. - 13%. With peritonitis, the aggravation of morphological changes in the fiber and cellular structures of the peritoneum is associated with the duration and prevalence of the inflammatory process.*

Conclusions. *Considering the clinical course of peritonitis, the duration and prevalence of the inflammatory process, as well as the corresponding reaction of the morphological structures of the peritoneum, the choice of the method and volume of surgical intervention leads to an increase in the effectiveness of treatment.*

Keywords: *acute peritonitis, surgical treatment, degranulation, mast cells.*

Перитонит билан асоратланган қорин бўшлиғи касалликларида юқори ўлим кўрсаткичи кузатилади. Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра, тарқалган перитонитда ўлим кўрсаткичи 10% дан 60% гачани ташкил қилади [4, 5, 8, 10, 11, 13, 14], госпитал инфекцияли перитонитда эса у 90% гача етиши мумкин [4, 5, 8, 10, 5, 11, 15].

Анъанавий даволашда, ҳатто экстракорпорал детоксикация усуллари, гипербарик оксигенация, қонни лазер ва ультрафиолет нурлатиш қўлланилганда ҳам ўлим кўрсаткичи юқорилигича қолмоқда: маҳаллий перитонитда – 4-6%, диффуз шаклида –18-24%, тарқалган перитонитда –45% гача [4, 5, 8, 10, 11, 13, 14]. Энг юқори ўлим эса операциядан кейинги перитонит ва унинг терминал босқичида кузатилмоқда [4, 5, 6, 7, 8, 13, 14].

МАҚСАД

Турли сабабли келиб чиққан перитонит билан оғриган беморларда қўлланилган даволаш тактикаси ҳамда даволаш усулини, операцияга кўрсатмаларни, унинг тури, ҳажми ва морфологик тавсифини қиёсий таҳлил қилиш.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Тадқикотлар 2021 ва 2022 йиллар давомида И.

Иргашев номидаги Тошкент шаҳар 4-сон клиник шифохонасининг жарроҳлик бўлимида даволанган мос ҳолда 1878 ва 1777 нафар беморларда ўтказилди (жами 3655 бемор). Тадқиқотда клиник, инструментал, жарроҳлик ва консерватив даволаш ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

3655 нафар беморнинг тиббий ҳужжатлари (касаллик тарихи, жарроҳлик муолажаси журнали) икки гуруҳга бўлиниб, ретроспектив тарзда ўрганилди (1-жадвал). 2021 йилда даволанган беморларнинг 477 (25,4%) нафари ўткир аппендицит, 410 (21,8%) бемор ўткир холецистит, 116 (6,2%) нафари панкреатит, 108 (5,8%) бемор ўткир ичак тутилиши, 287 (15,3%) бемор эса сиқилган чурра, 32 (1,7%) бемор кавак аъзолар тешилиши билан оғриган бўлса, қолган 448 (23,8%) бемор эса бошқа жарроҳлик касалликлари билан оғриган. Мазкур беморларнинг 1200 нафарида жарроҳлик аралашуви қўлланилган, 678 бемор эса консерватив усулда даволанган. Перитонит билан оғриган беморлар сони эса 124 (6,6%) ни ташкил қилди. Улардан 53% маҳаллий перитонит, 47% - тарқалган перитонит. Беморлар умумий сонидан 35,5% (44 нафар) аёлларга тўғри келса, уларнинг 64,5% (80 бемор) эркаклардир. Беморларнинг ёши 18 дан 85 гачани кузатилди (18-30 ёш — 46 нафар; 31-40 ёш — 12; 41-50 ёш — 18; 51-60 ёш — 26; 61-85 ёш -22 бемор).

2022 йилдаги беморларнинг 376 (21,2%) нафари ўткир аппендицит, 361 (20,3%) бемор ўткир холецистит, 76 (4,3%) нафари панкреатит, 98 (5,5%) бемор ўткир ичак тутилиши, 247 (13,9%) бемор эса сиқилган чурра, 43 (2,4%) бемор кавак аъзолар тешилиши билан оғриган бўлса, қолган 576 (32,4%) бемор эса бошқа турдаги жарроҳлик касалликлари билан даволанган. Ушбу беморларнинг 1169 нафарида жарроҳлик аралашуви, 608 беморга эса консерватив усул қўлланилган. Беморларнинг 115 (6,5%) нафарида перитонит ташҳисланди. Улардан 56% да маҳаллий перитонит, 44% да эса тарқалган перитонит кузатилди. Беморларнинг 41,7% ни (48 нафар) аёллар, 58,3% ни (67 бемор) эса эркаклар ташкил қилди. Беморларнинг ёши 18 дан 94 гача бўлди (18-30 ёш – 40; 31-40 ёш – 18; 41-50 ёш – 16; 51-60 ёш – 22; 61-85 ёш –18; 86-100 ёш – 1 бемор) – 1-жадвал.

1-жадвал

Касаллик номи	2021 йил Abs (%)	2022 йил Abs (%)
Ўткир аппендицит	477 (25,4%)	376 (21,2%)
Ўткир холецистит	410 (21,8%)	361 (20,3%)
Ўткир панкреатит	116 (6,2%)	76 (4,3%)
Ўткир ичак тутилиши	108 (5,8%)	98 (5,5%)
Сиқилган чурра	287 (15,3%)	247 (13,9%)
Кавак аъзолар тешилиши	32 (1,7%)	43 (2,4%)
Бошқа касалликлар	448 (23,8%)	576 (32,4%)
Жами	1878	1777

НАТИЖАЛАР ВА МУҲОКАМА

Ўрганилган беморларда қиёсий йилларда (2021 ва 2022 йиллар) перитонит билан кўпинча асосий нозологияли касалликлар асоратлангани маълум бўлди (мос ҳолда 2021 йилда 124 бемор ва 2022 йилларда 115 бемор): ўткир аппендицит – 44% ва 35,6%; меъда ва 12 бармоқли ичак тешилган яраси – 26% ва 37,4%; панкреонекроз – 6% ва 2,6%; қорин бўшлиғи ва қорин парда орти бўшлиғи аъзолари шикастланиши – 9,6% ва 6,1%; ЎТК (ўткир флегмоноз-тошли холецистит, холедохолитиаз, ўт пуфаги эмпиемаси) – 6,4% ва 8,7%; сиқилган чурра (чов, сон, операциядан кейинги) – 3,2% ва 0,9%; ўткир ичак тутилиши (битишмали, ичак буралиши) – 1,6% ва 3,5%; меъда ости бези ўсмаси – 1,6% ва 0%; туткич томирлари тромбози – 1,6% ва 5,2% (1 ва 2-диаграммалар).

Турли шаклдаги перитонитнинг даволаш натижалари ҳам таҳлил қилинди. Танланган жарроҳлик тактикасига қараб беморлар икки гуруҳга ажратилди:

1. Маҳаллий ва тарқалган перитонит билан оғриган беморларнинг бир нафарида ярим ёпиқ усулда ўтказилган жарроҳлик аралашувида перитонитнинг манбаси тўлиқ олиб ташланиб, қорин бўшлигини самарали санациялаш ҳамда дренажлаш бажарилган. Ушбу гуруҳда даволаш самараси 2021 йил ва 2022 йилларда даволанган беморларда100% ни ташкил қилган.

2. Қорин бўшлиғининг юқори даражада бактериал контаминацияси, перитонит манбасини ёки унинг жадаллашув омилларини тўлақонли бартараф этишнинг иложи йўқлиги, кўп аъзоли етишмовчилик синдромининг борлиги каби мезонларга асосланиб тарқалган перитонит билан оғриган беморларни ярим очиқ усулда даволаш тактик варианти танланган. Дастлабки операциядан кейинги 24-36 соатларда боскичли санацион релапаротомиялар бажарилган. Ушбу гуруҳда даволашнинг самараси қатор омилларга боғлиқ бўлди: перитонитнинг ривожланиш даври ва операциягача ўтган муддат, бемор аҳволининг дастлабки оғирлик даражаси, операцион жароҳат ҳажми, реанимацион чора-тадбирларнинг ҳамда детоксикация усулларининг самарадорлиги. Ушбу гуруҳда ўлим 2021 йилда 14,5% (18 бемор) ни, 2022 йилда эса 13% (15 бемор) ташкил қилди (3 ва 4-диаграммалар).

1-диаграмма



2-диаграмма



3-диаграмма



Бу ерда шуни таъкидлаш лозимки, 2022 йилда юқори технологик операциялар 2021 йилга нисбатан кўпроқ ва кенгроқ спектрда қўлланилган (2-жадвал ва 5-диаграмма). Шошилинч жарроҳликда, айниқса, перитонит билан кечувчи қорин бўшлиғи аъзоларининг ўткир касалликларида лапароскопияни қўллаш қатор ижобий самаралар кўрсатди. Беморларнинг ўрин кунларининг қисқариши, операциядан кейинги даврда беморларнин эрта фаоллаштириш имкони юқорилиги ва пировард натижада беморлар иш фаолиятининг эртароқ тикланиши шулар жумласидандир.

4-диаграмма



2-жадвал

	Касаллик номи	2021 йил abs (%)	2022 йил abs (%)
1	Лапароскопик холецистэктомия (шу жумладан диффуз перитонит билан асоратланган шаклларида)	73 (67,6%)	104 (60%)
2	Лапароскопик аппендэктомия (шу жумладан диффуз перитонит билан асоратланган шаклларида)	7 (6,5%)	13 (7,5%)
3	Турли хил ноаниқ сабабли перитонитларда ташҳисий лапароскопия	11 (10,2%)	25 (14,5%)
4	Панкреатит ва панкреонекрозларда лапароскопик усулда жигардан ташқари ўт йўлларини дренажлаш, қорин бўшлиғини санациялаш	3 (2,8%)	5 (2,9%)
5	Ёт жисмни лапароскопик усулда олиб ташлаш	-	1 (0,6%)
6	Лапароскопик чурра кесиш	14 (12,9%)	25 (14,5)
	Жами	108	173



5-диаграмма.

Тадқиқотнинг навбатдаги қисмида интраоперацион олинган қоринпарда бўлакчалари морфологик тавсифи таҳлил қилинди.

Қоринпарда биоптатидан тайёрланган препаратларда перитонитнинг эрта босқичларида мезотелий парда юзасидан бўртганлиги унинг бўкишини билдиради ва айрим препаратларда нозик фибрин тўрлари аниқланди. Унинг чуқур қаватларида коллаген ва эластик толаларнинг сийракланиб, шиш ва толалар оралиғига қон куйилишлари кўринади. Шиш суюқлигида нейтрофил лейкоцитлар мавжуд. Вена томирлари ва капиллярларда тўлақонлик ва деворларига ёпишган эритроцитлар ва лейкоцитлар миграцияси учрайди.

Артериолалар интимасида эндотелиоцитларнинг бўкиши ҳисобига деворининг торайиши кўринади. Перитонит чўзилган даврларига келиб тромбоцитлар ҳам пайдо бўлиб, тромбоз кузатилади. Бу даврларга келиб нейтрофил лейкоцитлар ҳужайра халқаси шаклида базал мембрана чегарасидан ташқарига чиққан, яъни субэндотелиал соҳада тўпланган.

Алоҳида кўрув майдонларида нейтрофил лейкоцитларда экзоциотоз кўринишидаги дегрануляция ҳолати аниқланди. Энг характерли жиҳати нейтрофил лейкоцитларнинг базал мембранадан ташқарига чиқиши бўлди.

Перитонит давомийлиги ортиб бориши билан морфологик ўзгаришларнинг янада чуқурлашиши кузатилди. Деярли барча препаратларда қоринпарда юзаси нозик ва дағал фибрин парда билан қопланган. Микроциркуляциянинг бузилиши венулаларда стазлар кўринишида юзага чиққан. Барча қаватларда шиш аломатлари кузатилиб, у асосан зич толали қаватда кўпроқ ифодаланган. Артериал томирлар деворлари ҳам дағал морфологик ўзгаришларга учраган: сезиларли торайиш, ҳар-ҳар жойида тромблар. Қорин парда лимфа томирлари кенгайган, уларда эритроцитлар ҳам учрайди. Қорин парда бўшлиғида экссудат йиғилиши ва ундаги ҳужайралар популяциясининг ортганлиги томирлар деворининг деструкциясидан далолат бериб, плазма ва ҳатто шаклли элементларни, хусусан, нейтрофил лейкоцитларнинг миграциясини билдиради. Ушбу ҳужайраларнинг аксарияти дегрануляцияга учраган. Айрим препаратларда кам сонли макрофаглар ва нобуд бўлган микроорганизм ҳужайралари аниқланиши адабиёт манбаларига мос келади [1].

Тарқалган перитонитларда қорин парда бўшлиғида тез-тез ёғ томчилари, нейтрофил ва макрофаглар аниқланди. Микротомирларда торайиш, лейкоцитларнинг девор атрофида тўпланиши ифодаланган. Нейтрофил лейкоцитлар деярли базал мембрана ташқарисида тўпланган. Аксарият томирларда эндотелийда некроз соҳалари аниқланиб, қоринпарда юзасида дегрануляцияга учраган нейтрофиллар, макрофаглар, ёғ томчилари, ҳужайра соялари кўринади. Бу ерда тотал грануляция, коллаген толаларнинг тартибсиз жойлашиб бўкиши ва қоринпардада фибриноз ивиш яъни дағал фибрин тутамлари тўри ҳосил бўлган. Семиз ҳужайраларнинг дегрануляцияси кузатилди.

Демак, перитонитнинг давомийлиги ва тарқалганлигига қараб, қоринпарда толали ва ҳужайравий тузилмаларининг морфологик ўзгариши чуқурлашиб боради. Эрта даврларда эластик ва коллаген толалар орасида шиш аломатлари кузатилса, кейинги муддатларда мос равишда қон қуйилиши, ундан сўнг эса толалар тартибининг бузилиши ва бўкишига томон ўзгаради. Ҳужайралар ўзгариш динамикаси эса дастлаб томир деворлари томон тўпланиши билан бошланиб,

томир эндотелий ҳужайраларининг зарарланиши, базал мембана ўтказувчанлигининг ортиб кетиши натижасида субэндотелиал миграцияга олиб келади, кейинчалик эса нейтрофил лейкоцитларда дегрануляцияга учраши яллиғланиш реакцияси камровининг ортишига олиб келади.

Шундай қилиб, тарқалган перитонитни самарали даволаш муаммоси долзарблигича қолмоқда. Бугунги кунда биз перитонитни даволаш натижаларини яхшилашнинг қуйидаги йўлларини кўрмоқдамиз: 1. Қорин бўшлиғини қайта санация қилишнинг янги кам инвазив усулларини тадбиқ этиш. 2. Перитонитнинг микробиологик этиологиясини ташҳислашнинг, доминант қўзғатувчини аниқлашнинг ҳамда уларни динамикада алмашинувини башоратловчи тезкор услубларни ишлаб чиқиш [3, 9]. 3. Ичак анастомозлари етишмовчилигини олдини олиш имкониятларини ўрганиш. 4. Ўрнини босувчи терапия ёрдамида иммуногенез етишмовчилигини ва тизимли метаболизм бузилишларини тузатиш [12]. 5. Операциядан кейинги эрта даврларда организм ўзлаштириши мумкин бўлган энтерал ва озуқавий аралашмаларни ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар олиб бориш.

ХУЛОСАЛАР

Перитонит билан оғриган беморларда кузатув даврларида ўтказилган клиник тадқиқотлар (икки йиллик солиштирма таҳлил маълумотлари асосида) касалликда яллиғланиш жараёнининг давомийлиги (24-36 соат) ва тарқалганлиги (мос равишда 47% ва 44%), хирургик даволаш тактикасини танлаш мезонларидан фойдаланиш ҳамда таклиф этилган даволаш самарадорлиги чораларини кенг қўлаш лозимлигини талаб этади.

Перитонитда, қоринпарда толали ва ҳужайравий тузилмаларининг морфологик ўзгариши чуқурлашиб бориши яллиғланиш жараёнининг давомийлиги ва тарқалганлигига боғлиқ бўлади. Дастлаб толали тузилмаларда шиш, кейин эса қон қуйилиши, чўзилган муддатларда толалар тартибининг бузилиши ва бўкиши кузатилади.

Ҳужайралар популяцияси динамикаси эса дастлаб томир деворлари томон тўпланиши, эндотелиал дисфункция натижасида субэндотелиал миграцияга олиб келади, пировардида эса нейтрофил лейкоцитларнинг дегрануляциясига олиб келади.

Клиник жиҳатдан яллиғланиш давомийлиги ва тарқалганлиги ортиши билан чуқур морфологик ўзгаришларнинг ривожланиб бориши ўзаро мос келиши, эрта ташҳислаш ҳамда кам инвазив жаррохлик технологияларни қўллаш қайтмас патоморфологик силжишлар камровини камайишига, пировардида даволаш самарадорлигини юқори бўлишини таъминлайди.

АДАБИЁТЛАР

1. Байчоров Х. М. Морфологическое обоснование малоинвазивных видеолапароскопических санаций брюшной полости. / Х. М. Байчоров, В. С. Боташева, А. Г. Бондаренко, В. Н. Демьянова. // Медицинский вестник северного кавказа. 2013. Т. 8. № 2. – С. 56-59.
2. Выродов К. С. Визуально контролируемые санации брюшной полости в комплексном лечении распространённого перитонита. /К. С. Выродов, А.Г. Бондаренко, О.И. Архипов, Ю.Ю. Пыхтин. //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 20–23.
3. Гостищев В.К. Распространенный гнойный перитонит: комплексный подход к лечению // Врач, 2001. № 6. С. 32-37.
4. Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. и др. //Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы. Инфекции в хирургии. 2007 г. Т.5 №1, с. 6-12.
5. Макушкин Р.З., Байчоров Э.Х., Хациев Б.Б., Гадаев Ш.Ш., Петижев Э.Б.// Повторные хирургические вмешательства при распространенном гнойном перитоните. Хирургический журнал имени Пирогова Н.И. №11 2009 г. С. 18-22.
6. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
7. Подачин П.В. Распространённый перитонит: проблемы и перспективы этапных методов хирургического лечения // Анн. Хирургии, 2004. № 2. С. 5-12.
8. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. // Перитонит. М: Литера 2006 г. с.206.
9. Савельев В.С., Ерюхин И.А., Филимонов М.И. и др. Классификация перитонита // Инфекции в хирургии, 2007. Т. 5. № 1. С. 12-14.
10. Савельев В.С., Филимонов М.И., Ерюхин И.А. и др. // Хирургическое лечение перитонита. Инфекции в хирургии 2007; №2 С. 7.
11. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Ештокин С.А., Фролова О.Г. // Применение иммобилизированных форм гипохлорита натрия в геле карбоксиметилцеллюлозы в комплексном лечении распространенного перитонита. Хирургия. Журнал имени Пирогова Н.И. 2009г. №11 С. 14-17.
12. Шуркалин, Б. К. Хирургические аспекты лечения распространенного перитонита / Б. К. Шуркалин, В. А. Горский, А. П. Фаллер // Хирургия. – 2007. – № 2. – С. 24–28.
13. Яковлев С.В., Козлов Е.Б., Гельфанд С.В. и др.// Антимикробная профилактика перитонита. Инфекции в хирургии. 2007 г. Т.5 №4 С. 10-14.
14. Holzheimer R.G., Gathof B. Re-operation for complicated secondary peritonitis - how to indentity patients at risk for persistent sepsis. Eur J. Med. Res 2003; №8 p.125-134
15. Petrowsky, P. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis / P. Petrowsky, N. Demartines, V. Rousson [et al.] // Ann. Surg. – 2011. – Vol. 204. – P. 1074–1085.

ТРАВМАТОЛОГИЯ

УДК: 611.72: 615.036: 615.039

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАЛГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ

Каримов М.Ю.[1], Якубджанов Р.Р. [1], Исмаилов Н.У. [1], Мамажонов Ш.Т. [1], Кобилов Н.Р. [1]
[1]Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

Долзарблиги. *Олдинги хочсимон бойлам жароҳатлари спорт чиларда кенг тарқалган бўлиб, тўғри даволанмаслик сезиларли функционал чекловларга ва узоқ муддатли ногиронликка олиб келиши мумкин.*

Мақсад: *Ушбу илмий мақолада реабилитациянинг дастлабки даврида олдинги хочбойламини қайта тиклашдан сўнг беморларда теноксикамнинг самарадорлиги ўрганилди.*

Тадқиққот материаллари ва усуллари. *Ушбу тадқиқот олдинги хочсимон бойлам реконструкция қилинганидан кейин эрта реабилитацияда теноксикамнинг клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги бўйича ретро-проспектив ягона марказ тадқиқот усули ўрганилди.*

Тадқиқот натижалари. *Натижалар назорат гуруҳига нисбатан теноксикамни қўллаган беморларда оғриқнинг сезиларли даражада камайганини ва функционал фаолликни яхшилаганлигини кўрсатди.*

Хулоса. *Ушбу тадқиқот шуни кўрсатдики, теноксикам оғриқ ва яллиганишни камайтириш, ҳаракат оралиғини яхшилаш ва мушаклар кучини ошириш орқали реабилитация натижаларини яхшилашга ёрдам беради.*

Калит сўзлар: *олдинги хочсимон бойлам, оғриқ қолдирувчи дори воситалар, реабилитация.*

SUMMARY

Relevance. *Anterior cruciate ligament (ACL) injuries are common in athletes and can lead to significant functional limitations and long-term disability if not properly treated.*

Objective: *The efficacy of tenoxicam in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction in the early rehabilitation period was investigated in this scientific paper.*

Material and research methods. *This study was a retro-prospective, single center study of the clinical efficacy and safety of tenoxicam in early rehabilitation after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction.*

Results. *The results revealed a significant reduction in pain and improved functional activities among patients using tenoxicam, compared to the control group.*

Conclusion. *This study has shown that tenoxicam can help improve rehabilitation outcomes by reducing pain and inflammation, improving range of motion, and increasing muscle strenigth.*

Keywords: *anterior cruciate ligament, antiallergic drugs, rehabilitation.*

Травмы передней крестообразной связки (ПКС) часто встречаются у спортсменов и могут привести к значительным функциональным ограничениям и длительной нетрудоспособности, если их не лечить надлежащим образом.[8, 2] Операция по реконструкции ПКС является распространенным методом лечения травм ПКС, направленная на восстановление стабильности коленного сустава.[12] Несмотря на достижения в хирургических методах, послеоперационная реабилитация остается важнейшим аспектом общего процесса лечения. Крайне важно оптимизировать процесс реабилитации для достижения наилучших возможных результатов для пациентов. [1] Одним из подходов к улучшению результатов реабилитации после реконструкции ПКС является применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которое было предложено в качестве дополнительной терапии на ранних стадиях реабилитации после реконструкции ПКС.[4] Среди различных доступных НПВП, которые должны обладать противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, теноксикам привлек внимание благодаря своим уникальным фармакологическим свойствам, включая длительный период полувыведения, высокоактивное угнетение выработки медиаторов воспаления, редукцию поствоспалитель-

ного склерозирования тканей.[6] Однако, оптимальная дозировка и продолжительность применения теноксикама в период ранней реабилитации после реконструкции ПКС точно не установлены.

Целью данного исследования является обзор имеющихся данных об использовании теноксикама в ранней реабилитации после реконструкции ПКС и оценка его потенциальных преимуществ в отношении контроля боли, воспаления и функциональных результатов.

В основу данного исследования будет положен следующий вопрос: как теноксикам может помочь улучшить реабилитацию после реконструкции ПКС? Отвечая на этот исследовательский вопрос, мы надеемся получить представление о потенциальной роли теноксикама в оптимизации послеоперационной реабилитации пациентов, перенесших реконструкцию ПКС.

Исследуя потенциальные преимущества и риски применения теноксикама в ранней реабилитации после реконструкции ПКС, это исследование направлено на информирование клинической практики и улучшение результатов лечения пациентов. В конечном счете, мы надеемся внести свой вклад в разработку научно обоснованных рекомендаций по послеоперационному ведению после реконструкции ПКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляло собой ретро-проспективное одноцентровое (базы исследования – кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Ташкентской медицинской академии) изучение клинической эффективности и безопасности теноксикама в ранней реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки (ПКС).

Участники:

Пациенты в возрасте от 18 до 50 лет, перенесшие первичную реконструкцию ПКС с использованием аутотрансплантатов сухожилия полусухожильной мышцы и длинной малоберцовой мышцы, принимали участие в исследовании. Критерии исключения включали аллергию в анамнезе на теноксикам или другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), желудочно-кишечные кровотечения или язву в анамнезе, нарушение функции почек или печени, а также любое заболевание, которое могло бы помешать достижению целей исследования. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Информированное согласие было получено от всех участников до включения в исследование.

Вмешательства:

Участники были случайным образом распределены для получения либо теноксикама, либо плацебо. Теноксикам принимали перорально в дозе 20 мг один раз в день в течение 14 дней, начиная с первого послеоперационного дня. Группа плацебо получала идентичные на вид таблетки плацебо.

Оценка:

Основным показателем исхода была оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и во время физической активности на 1, 3, 7 и 14-й послеоперационные дни. Вторичные показатели исхода включали объем движений в коленном суставе, отек колена, функциональные показатели (шкала Лизхольма) и нежелательные явления.

Сбор данных:

Исходные демографические и клинические характеристики были зарегистрированы для всех пациентов. Показатели боли оценивались с помощью ВАШ (шкала 0-10) экспертом. Объем движений колена измеряли с помощью угломера. Отек колена оценивали путем измерения окружности колена на уровне надколенника. Функциональные показатели оценивались с использованием шкал Лизхольма. Нежелательные явления были зарегистрированы исследовательской группой и классифицированы в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 5.0.

Статистический анализ:

Данные были проанализированы с использованием Microsoft Excel 2016 и Statistica 10. Непрерывные переменные сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от обстоятельств. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Уровень значимости был установлен на уровне $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено с 2014 по 2022 год в общей сложности 273 пациента (251 мужчин, 22 женщин), причем 140 пациентов были рандомизированы для получения теноксикама и 133 пациента были рандомизированы для получения плацебо. Средний период наблюдения составил 18±2,2 месяцев (минимально 4 месяца, максимально 23 месяца). Исходные демографические и клинические характеристики были схожими между двумя группами (таблица 1).

Показатели боли по ВАШ в покое и во время физической активности были значительно ниже в группе теноксикама по сравнению с контрольной группой на 1, 3, 7 и 14-й послеоперационные дни ($p<0,05$) (таблица 2). Средняя разница в оценке боли по ВАШ между двумя группами составляла от 1,5 до 2,5 баллов, причем наибольшая разница наблюдалась на 1-й день (2,5 балла).

Таблица 1

Демографические и клинические данные пациентов

	Основная группа (n=140)	Контрольная группа (n=133)
Пол (мужчины / женщины)	128/12	123/10
Возраст	26.4 ± 4.1	27.1 ± 3.7
Индекс массы тела (kg/m²)	23.4 ± 1.5	27.1 ± 3.7
Травмированная сторона (правая/левая)	78/62	103/30
Предыдущая травма коленного сустава в анамнезе (да/нет)	31/109	17/116
Время получения травмы (месяцы)	2.7 ± 0.9	2.8 ± 0.8
Тип графта (полусухожильная мышца/ малоберцовая мышца)	92/48	106/27
Тип анестезии (Общая/Спинномозговая)	17/123	25/108
Время операции (минуты)	108.2 ± 11.5	106.3 ± 12.3

Примечание: Все значения представлены как среднее ± стандартное отклонение, за исключением пола, стороны травмы и предыдущей травмы колена, которые представлены в виде чисел.

В группе теноксикама отек колена был значительно меньше по сравнению с группой плацебо на 3, 7 и 14-й послеоперационные дни ($p<0,05$). Средняя разница в окружности колена между двумя группами составляла от 0,5 до 1,2 см, причем наибольшая разница наблюдалась на 7-й день (1,2 см).

Таблица 2

Функциональные результаты 1, 3, 7, 14 дня послеоперационного периода

	Основная группа (n=140)					Контрольная группа (n=133)			
Дни	1	3	7	14		1	3	7	14
Визуальная аналоговая шкала боли	2.5	2.3	1.8	1.1		5.6	3.8	3.4	2.8
Шкала Лизхольм	-	-	-	89.7		-	-	-	88.5
Нежелательные явления	4	2	3	2		2	1	3	2

Примечание: Все значения представлены как среднее ± стандартное отклонение, за исключением нежелательных явлений.

Показатели объема движение и функции коленного сустава были одинаковыми в обеих группах во всех моментах исследования. Средний балл Лизхольма составил 89,7 в группе теноксикама и 88,5 в группе плацебо на 14-й день.

Ни в одной из групп не сообщалось о каких-либо серьезных побочных явлениях. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и желудочно-кишечные расстройства, о которых сообщалось у 8% в группе теноксикама и у 6% в группе плацебо. Между двумя группами не наблюдалось существенных различий в частоте нежелательных явлений.

Операция по восстановлению ПКС - распространенная ортопедическая процедура, используемая для восстановления стабильности сустава у пациентов с повреждением последнего. Успех операции зависит от различных факторов, в том числе от ранней реабилитации.[11] Ранняя реабилитация необходима на послеоперационном этапе для ускорения и оптимального заживления, предотвращения осложнений и содействия функциональному восстановлению.[10] Теноксикам, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), является потенциальной помощью в ранней реабилитации после реконструкции ПКС за счет уменьшения боли и воспаления, ускорения заживления и содействия функциональному восстановлению.[9]

Результаты этого исследования показывают, что применение теноксикама на ранних стадиях реабилитации после реконструкции ПКС может значительно уменьшить боль и отек колена без ущерба для объема движений или функциональных результатов. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, которые продемонстрировали обезболивающее и противовоспалительное действие теноксикама в различных клинических условиях хирургической практики.[3, 9, 15] Частота нежелательных явлений была низкой и сходной в группах теноксикама и плацебо, что указывает на то, что теноксикам безопасен и хорошо переносится данной группой пациентов. Ограничения этого исследования включают в себя дизайн с одним центром и относительно короткий период наблюдения.

Боль и воспаление являются наиболее распространенными послеоперационными осложнениями после операции по реконструкции ПКС. Они могут негативно повлиять на процесс выздоровления пациента, вызывая дискомфорт, ограничивая подвижность и задерживая функциональную реабилитацию. [13] Исследование показало, что обезболивающие и противовоспалительные свойства теноксикама могут помочь свести к минимуму боль, отек и скованность в коленном суставе после операции по реконструкции ПКС. Это, в свою очередь, может способствовать ранней мобилизации, расширению диапазона движе-

ний и облегчению функциональной реабилитации.

Было обнаружено, что теноксикам оказывает положительное влияние на процесс заживления ран при различных хирургических вмешательствах. Исследования показали, что теноксикам может усиливать процесс заживления, стимулируя ангиогенез, усиливая выработку внеклеточного матрикса и увеличивая пролиферацию фибробластов. Противовоспалительные свойства теноксикама также могут предотвратить чрезмерное образование рубцов и улучшить процесс регенерации тканей. Эти преимущества заживления могут, в свою очередь, способствовать раннему выздоровлению и функциональной реабилитации после операции по реконструкции ACL.[6]

Функциональное восстановление является важной частью процесса реабилитации после операции по реконструкции ПКС. Важно восстановить нормальную функцию колена пациента, включая силу мышц, стабильность и диапазон движений. Было обнаружено, что теноксикам оказывает положительное влияние на функциональное восстановление после хирургических манипуляций операций. Исследования показали, что теноксикам может способствовать ранней мобилизации, повышать мышечную силу и гибкость, а также улучшать проприоцепцию. Теноксикам также может помочь уменьшить воспалительную реакцию в коленном суставе, что может улучшить результаты реабилитации и снизить риск осложнений.[14]

Теноксикам является эффективным обезболивающим средством, а его противовоспалительные свойства делают его эффективным при лечении послеоперационной боли и отека.[9] Рекомендуется назначать теноксикам в начале послеоперационного периода, чтобы максимизировать его терапевтический эффект. Однако следует соблюдать осторожность при длительном применении НПВП, чтобы избежать неблагоприятных побочных эффектов. Данный препарат является многообещающим терапевтическим средством, которое может улучшить результаты реабилитации после реконструкции ПКС. Его фармакологические свойства противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего действия делают его эффективным при лечении послеоперационной боли и отеков. Исследования показали, что применение теноксикама в раннем послеоперационном периоде приводит к значительному улучшению обезболивания, гибкости суставов и общих функциональных результатов.[5, 7] Таким образом, теноксикам следует рассматривать как важный компонент раннего послеоперационного лечения.

ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что применение теноксикама в ранней реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки показало многообещающие результаты. Проведенное исследование показало, что теноксикам может помочь улучшить результаты реабилитации за счет уменьшения боли и воспаления, улучшения диапазона движений и увеличения мышечной силы.

Теноксикам - нестероидный противовоспалительный препарат, который, как было доказано, эффективен в уменьшении боли и воспаления у пациентов, перенесших реконструкцию ПКС. Это важно, потому что боль и воспаление могут препятствовать прогрессу реабилитации и задерживать время выздоровления. Уменьшая эти симптомы, пациенты могут проходить свою программу реабилитации быстрее и с меньшим дискомфортом.

Было также показано, что теноксикам не только уменьшает боль и воспаление, но и улучшает диапазон движений и увеличивает мышечную силу. Это важно, потому что после реконструкции ПКС пациенты часто испытывают потерю диапазона движений и мышечной силы. Улучшая эти факторы, пациенты могут быстрее восстанавливать свой уровень функций, который был до травмы.

В целом, использование теноксикама в ранней реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки является многообещающим вариантом лечения. Хотя для полного понимания его эффективности необходимы дальнейшие исследования. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что он может помочь улучшить результаты реабилитации и ускорить время выздоровления. Практикующим ортопедам следует рассмотреть возможность включения теноксикама в свои протоколы реабилитации пациентов с реконструкцией ПКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрынина Л.А.. Физическая реабилитация спортсменов после пластики передней крестообразной связки в период восстановления // Ученые записки университета Лесгафта. (№2 (168).).
2. Монастырев В.В.. Лечение повреждения передней крестообразной связки коленного сустава №1. // // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. (№1).
3. Aktas I., Yalcin S., Sencer S. Intra-articular injection of tenoxicam following temporomandibular joint arthrocentesis: a pilot study // International journal of oral and maxillofacial surgery. 2010. № 5 (39). С. 440–445.
4. Ge H. [и др.]. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Tissue Healing After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? // Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2018. (24). С. 6038–6043.
5. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I., Yakhno N.N., Arutyunov G.P., Alekseeva L.I., Abuzarova G.R., Evseev M.A., Kukushkin M.L., Kopenkin S.S., Lila A.M., Lapina T.L., Novikova D.S., Popkova T.V., Rebrov A.P.,

Skorobogatykh K.V. C.N.V. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical Guidelines. // Rheumatology Science and Practice.
6. Karateev A.E. Tenoksikam. // Klin. farmakologiia i terapiia.
7. Makris U.E. [и др.]. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review // JAMA. 2014. № 8 (312). С. 825–836.
8. Mall N.A. [и др.]. Incidence and trends of anterior cruciate ligament reconstruction in the United States. // The American journal of sports medicine. 2014. № 10 (42). С. 2363–2370.
9. Moore O.A. [и др.]. Single dose oral tenoxicam for acute postoperative pain in adults // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009. № 3 (2009).
10. Nelson C. [и др.]. Postoperative Rehabilitation of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review // Sports medicine and arthroscopy review. 2021. № 2 (29). С. 63–80.
11. Paschos N.K., Howell S.M. Anterior cruciate ligament reconst ıction: principles of treatment // EFORT open reviews. 2017. № 11 (1). С. 398–408.
12. Prodromos C.C. [и др.]. A meta-analysis of the incidence of anterior cruciate ligament tears as a function of gender, sport, and a knee injury-reduction regimen. // Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association. 2007. № 12 (23). С. 1320-1325.e6.
13. Tjoumakaris F.P. [и др.]. Complications in brief: Anterior cruciate ligament reconstruction // Clinical orthopaedics and related research. 2012. № 2 (470). С. 630–636.
14. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond // IUBMB life. 2014. № 12 (66). С. 803–811.
15. Yapıcı-Yavuz G., Şimşek-Kaya G., Oğul H. A comparison of the effects of Methylprednisolone Acetate, Sodium Hyaluronate and Tenoxicam in the treatment of non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint // Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2018. № 3 (23). С. e351.

УДК:616.5-002-056.3-053.2-07(575.114)

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДЖИЗАКСКОЙ ОБЛАСТИ

Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Ибрагимова Г.Р., Хайитбоев Б.Ш., Орзикулов Ж. Ш.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: *Жиззах вилоятида истиқомат қилувчи аҳолининг атопик дерматит билан касалланиш кўрсаткичлари, ҳамда атопик дерматитда клиник ва микробиологик кўрсаткичларни ўрганиш.*

Материаллар ва усуллар: *атопик дерматит билан оғриган беморларнинг клиник кўрсаткичлари SCORAD индекси ёрдамида баҳоланди. Микробиологик кўрсаткичлар атопик дерматит билан оғриган беморларда тери парчаларини бактериоскопик ва маданий тадқиқотлар билан тавсифланган.*

Натижалар ва хулосалар: *Жиззах вилоятида атопик дерматитнинг аҳоли орасида тарқалиши 10,4 минг аҳолига 100 ҳолат атопик дерматитни ташкил этди. Касаллик кўпинча қишлоқ жойларда яшовчи болаларда учрайди - 73,9%. Атопик дерматитнинг клиник шаклига кўра, лихенификация билан эритематоз-сквамоз шакл кўпинча ташхис қўйилган - 41 (26,6%) ва эритематоз-сквамоз шакл - 29 (18,8%) ташкил этди. Диагностик дастур бўйича, SCORAD индексини ва дерматознинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда, касалликнинг оғир ҳолатларини - 46,1% ва ўртача оғирлик даражаси - 36,4% ни аниқлади.*

Калит сўзлар: *атопик дерматит, касалликнинг тарқалиши, клиника, касалликнинг оғирлик даражаси.*

SUMMARY

The aim of the study: *to study the prevalence of atopic dermatitis among the population in the Jizzakh region, clinical and microbiological indicators in patients with atopic dermatitis.*

Materials and methods: *clinical indicators of patients with atopic dermatitis were evaluated using the SCORAD index. Microbiological indicators were characterized by bacterioscopic and cultural studies of skin flakes from lesions in patients with atopic dermatitis.*

Results and conclusions: *the prevalence of atopic dermatitis in the Jizzakh region among the population was 10.4 cases per 100 thousand population. The incidence was most common in children living in rural areas - 73.9%. According to the clinical form of atopic dermatitis, the erythematous-squamous form with lichenification was most often diagnosed - 41 (26.6%) and erythematous-squamous form - 29, which was 18.8%. The program diagnosis of severity, taking into account the SCORAD index and the clinical course of dermatosis, established the most number of cases of severe - 46.1% and moderate severity - 36.4% of the disease.*

Keywords: *atopic dermatitis, prevalence, clinic, severity.*

Атопический дерматит (АД) — это генетически обусловленное заболевание кожи, характеризующееся первично возникающим зудом, хроническим рецидивирующим течением, наличием воспалительных папул и лихенификацией. [1,3,4,7] Оценка клинического течения дерматоза у детей с учетом региональных особенностей представляет большой практический интерес для разработки профилактических мероприятий. [2,6,8]

Целью наших исследований явилась оценка распространенности и клинического течения атопическогодерматита у детей, проживающих в Джизакской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проведены ретроспективный и проспективный анализ распространённости атопического дерматита среди детского населения Джизакской области за 2022 и последние 6 месяцев 2023 года.

Обследованы 56 больных с атопическим дерматитом в возрасте от 1 до 18 лет. Лица мужского пола составили - 29 и девочки – 27 . У всех больных проводили клинические, микробиологические, ПЦР и ИФА исследования. Микробиологические исследования характеризовались бактериоскопическими и культуральными исследованиями чешуек кожи из очагов поражения у больных атопическим дерматитом. Для культуральных исследований использовали 5% кровяной агар, среда Эндо, Клиглера, а также солевой агар с добавлением манита и была проведена инкубация в термостате при 36,8 °С градуса.

Клинико-лабораторные исследования проводились согласно задачам и объектам исследования инновационного гранта ИЛ-402104164 "Разработка новой технологии наружного лечения атопического дерматита и грибковых заболеваний кожи у детей" в Джизакском филиале РСНПМЦДВиК МЗ РУз.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ ретроспективных и проспективных исследований показали, что в Джизакской области за последние 2 года (2022 – 2023 гг) выявлено 154 больных с атопическим дерматитом, что составило 10,4 на 100 тыс. населения. Среди них лица мужского пола составили – 86 (55,8%) и женского пола – 68 (44,2%) . Среди них больные сельской местности составили 73,9% и городские – 26,1%.

Нами проведен анализ клинического течения атопического дерматита с учетом возраста и пола больных. (таблица 1)

Таблица 1

Характеристика детей с АД с учетом возраста и пола, проживающие в Джиззакской области (абс, %)

Возрастные группы (годы)	Всего больных		Распределение по полу			
	Количество	%	Мальчики		Девочки	
			Всего	%	Всего	%
Младенческий период (от 0 недель до 1 года)	19	12,3	11	12,8	8	11,7
Детский период 2-11 лет	74	48,1	41	47,7	33	48,5
Подростковый период 12-18 лет	61	39,6	34	39,5	27	39,7
Всего	154	100 %	86	100%	68	100%

Как следует из таблицы, в Джизакской области с учетом гендерных особенностей детей заболеваемость чаще встречается у мальчиков в детском периоде, что составило 47,7% (41 из 86), а у девочек – 48,5% (у 33 из 68) соответственно.

Анамнестистические данные способствовали провоцирующие факторы развития заболеваемости. Изучения провоцирующих факторов обострения заболеваемости показал, что 98 больных связывали с нарушением диеты, что составило 63,6%, с ОРВИ - 32 (20,7%),11 (7,1%) с приемом лекарственных препаратов (антибиотиков), 27 больных обострения заболевания связывали с нервным напряжением, что составило 17,5% случаев.

Таблица 2

Показатели триггерных факторов обострения заболеваемости (абс,%)

Провоцирующий фактор	Абсолютное число больных	%
Нарушение диеты	98	63,6
ОРВИ	32	20,7
Прием лекарственных препаратов	11	7,1
Стресс	27	17,5
Прочие, неизвестны	23	14,9

С учетом клинической формы заболеваемости в этом регионе наиболее часто диагностировали эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией - 41 (26,6%) и эритематозно-сквамозная форма - 29, что составило 18,8%. Тогда как экссудативная форма встречалась - у 7 (4,5%), лихеноидная – у 14 (0,1% и пруригинозная – у 9, что составило 5,8% соответственно. (диаграмма 1)

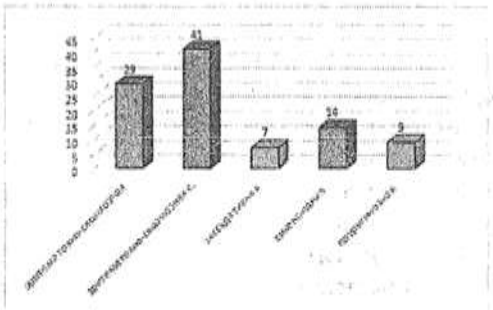


Диаграмма 1. Характеристика клинической формы атопического дерматита у детей (Джизакская область) (абс).

Тщательный сбор анамнеза у родителей детей с АД выявило наличие наследственного фактора у 104 больных из 154, что составило 67,5% случаев. Анализ давности заболевания выявил следующие особенности, что представлено в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика давности атопического дерматита у детей. (Джизакская область) (абс,%)

	До 1 года	1-5 лет	Более 5 лет
Мальчики N= 86	17	32	37
Девочки N=68	11	34	23
Всего N=154	28	66	60
%	18,2	42,8	38,9

По давности заболевания среди 154 больных у 28 больных отмечено до 1 года (18,2%), 1-5 лет – у 66 (42,8%) и более 5 лет – у 60, что составило 38,9% случаев.

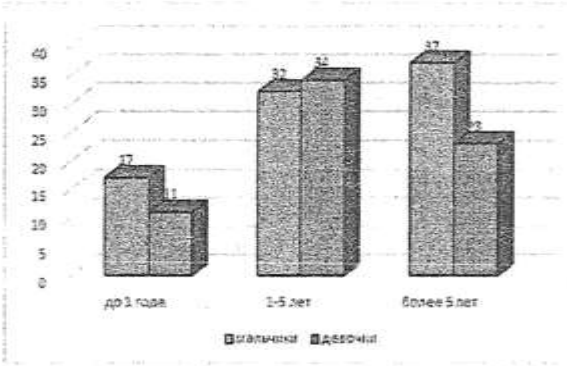


Диаграмма 2. Показатели давности заболевания с учетом пола детей с АД. (абс).

Как следует из диаграммы, заболеваемость АД наиболее часто встречалась у мальчиков с давностью заболевания до 1 года - 19,7% (17 из 86) и более 5 лет – 43,02% (у 37 из 86). Тогда как у девочек дерматоз встречался с давностью 1-5 лет – 34, что составило 50% случаев соответственно.

Программная диагностика степени тяжести с учетом индекса SCORAD и клинического течения дерматоза установила легкую степень тяжести – у 27 (17,5%), среднюю степень – у 56 (36,4%) и тяжелая степень тяжести диагностирована – у 71 детей, что составило 46,1% случаев соответственно. (таблица 2) Причем клиническое течение дерматоза характеризовалось сезонностью – у 57 (37,01%) и отсутствием сезонности – у 97 детей, что составило 62,9% случаев.

Таблица 4

Характеристика степени тяжести заболевания по индексу SCORAD у детей с атопическимдерматитом, проживающие в Джизакской области (абс,%)

Степень тяжести	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Больные АД N=154	27	56	71
%	17,5	36,4	46,1

Микробиологические исследования кожных покровов пациентов с атопическим дерматитом показали, что у 41 пациента атопическим дерматитом были высеяны грамм+ хемоорганотропные факультативно-анаэробные бактерии из семейства Micrococcaceae – Staphylococcus spp., что составило 78,9% случаев. По видовой идентификации Staphylococcus spp., наибольшее количество высеевался St. aureus - 65,8% (27), St. saprophyticus - в 12,2% (5), st.haemoliticus – у 9 больных, что составило 21,9% случаев. Анализ корреляционной связи степени колонизации со степенью тяжести клинического течения заболеваний имел вариабельный характер. Результаты исследования показали, что при легкой степени тяжести обсемененность St. aureus имел статистическую корреляционную связь r= +0,5 у больных атопическим дерматитом (P <0,05), St. Saprophyticus – в группе больных с АД (r=+0,4, P<0,05), St. Haemoliticus – прямую корреляционную связь с АД – r=+0,4 (P<0,05).

ВЫВОДЫ

1. За последние 2 года (2022-2023 гг) среди населения Джизакской области атопический дерматит регистрировался у 154 детей, что составило 10,4 на 100 тыс. населения. Среди них мальчики составили – 86 (55,8%) и девочки – 68 (44,2%) . Заболеваемость наиболее часто встречалась у детей, проживающих в сельских местностях - 73,9%.

2. По клинической форме заболеваемости в этом регионе наиболее часто диагностировали эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией - 41 (26,6%) и эритематозно-сквамозная форма - 29, что составило 18,8%. Тогда как экссудативная форма

встречалась - у 7 (4,5%), лихеноидная – у 14 (0,1% и пруригинозная – у 9, что составило 5,8% соответственно.

3. Программная диагностика степени тяжести с учетом индекса SCORAD и клинического течения дерматоза установила наибольшее количество выявлемости тяжелой - 46,1% и средней степени тяжести - 36,4 % заболевания.

Таким образом, в условиях Джизакской области по степени тяжести атопического дерматита наиболее часто диагностируется тяжелая - 46,1% и средняя степень тяжести заболевания - 36,4 %, что требует пристального внимания за диспансерное наблюдение первичного звена здравоохранения. Микробиологическая нагрузка на кожу характеризовалась повешением уровня колонизации Staphylococcus spp., в частности St. aureus в - 65,8% случаев. Результаты наших исследований согласуются с данными литературы, тат как в поддержании хронического воспаления кожи при атопическом дерматите подчеркивалась роль Staphylococcus aureus. Патогенное обсеменение Staphylococcus aureus на коже, приводит к активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления в организме в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулямова Г.Ш. Разработка методов диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита (клинические, генетические и иммунологические исследования). // автореф. Докт. диссертации – 2020 – 57с.
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Роль Staphylococcus aureus в патогенезе атопического дерматита. Российский аллергологический журнал. 2004; 1: С.17–22.
3. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей 2003; 163-193.
4. Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит. // Монография. – Тошкент – 2014. – 163с.
5. Мухамеджанова Р.Ш., Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Юлдашев М.А. Атопический дерматит у детей. Методические рекомендации. – Ташкент.2008. -№3. – 27с.
6. Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Хаитов К.Н. Оценка клинических проявлений атопического дерматита с учетом индекса SCORAD. // Новости дерматологии и венерологии. –2000. –№1. –С.56-57.
7. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. // Allergy. 2018; 73:696–704.
8. Harris V.R., Cooper A.J. Atopic dermatitis: the new frontier. // Med J Aust 2017; 207(8): 351-356. DOI: 10.5694/mja17.00463

УДК: 616-053.2:578,7:616.94-002,7

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф., Орзикулова С.Ф., Махсудова Г.
Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

ХУЛОСА

Мақсад. *Ҳомиладорлик пайтида COVID-19 билан касалланган оналардан туғилган сепсисли янги туғилган чақалоқларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни ўрганиш.*

Материал ва усуллар. *Ҳомиладорлик даврида COVID-19 билан касалланган оналардан туғилган 64 нафар сепсисли янги туғилган чақалоқлар текширилди: 1-(асосий) гуруҳни - ҳомиладорлик даврида Covid-19 билан касалланган оналардан туғилган 34 нафар сепсисли янги туғилган чақалоқ, 2-чи (таққослаш) гуруҳини - неонатал сепсис билан касалланган 30 янги туғилган чақалоқ ташкил этди. Гуруҳларга бўлиниш оналарнинг акушерлик анамнези, болаларнинг клиник кузатуви маълумотларига, Апгар шкаласи бўйича баҳолаш, ҳамда, лаборатория текширувлари натижаларига асосланган.*

Натижалар. *1-3 кунлик неонатал сепсиси бўлган янги туғилган чақалоқларда гемостаз параметрлари кўрсаткичлари гиперкоагуляцияга мойил бўлган гемостазнинг "чегара" ҳолатини кўрсатиши аниқланди. Ҳомиладорлик даврида COVID-19 билан касалланган оналардан туғилган сепсисли янги туғилган чақалоқларда турли хил келиб чиқиши қон кетиши кўринишидаги гемостаз тизимидаги бузилишлар, шунингдек, гемостаз кўрсаткичларининг сезиларли ўзгариши статистик жиҳатдан сезиларли даражада тез-тез учрайди. Қон ивиш фаоллигининг пасайиши аниқланади, бу фаолликнинг учинчи кунида ва неонатал даврда кўрсаткичларнинг секин тикланишида энг аниқ намоён бўлади. Биринчи кундан бошлаб гипокоагуляциянинг кучайиши оғир геморрагик асоратларга олиб келиши мумкин ва гипокоагуляция бир хил даражада қолиши ишемик бузилишларга олиб келиши мумкин.*

Калит сўзлар: *янги туғилган чақалоқлар, неонатал сепсис, Covid- 19, гемостаз, геморрагик бузилишлар.*

SUMMARY

The aim of the study. *To study changes in the hemostasis system in newborns with sepsis born to mothers who had COVID 19 during pregnancy*

Materials and methods. *64 newborns with sepsis born from mothers who had COVID 19 during pregnancy were examined: 1st (main) were 34 newborns with sepsis born from mothers who had COVID 19 during pregnancy, 2nd (comparison) - 30 newborns with neonatal sepsis. The division into groups was based on the data of the obstetric anamnesis of mothers, data on clinical observation of children, the Apgar score, as well as the results of laboratory tests.*

Results. *It was established that indicators of hemostasis parameters in newborns with neonatal sepsis at the age of 1-3 days showed a "borderline" state of hemostasis with a tendency to hypercoagulability. Disturbances in the hemostasis system in the form of bleeding of various origins, as well as pronounced changes in hemostasis parameters with initial hypocoagulation, were statistically significantly more common in newborns with sepsis born from mothers who had COVID 19 during pregnancy. a decrease in blood coagulation activity is determined, which is most pronounced by the third day of activity and a slow recovery of indicators in the neonatal period. Increasing hypocoagulation from the first day can lead to severe hemorrhagic complications, and hypocoagulation remaining at the same level can lead to ischemic lesions.*

Keywords: *newborn, neonatal sepsis, covid 19, hemostasis, hemorrhagic disorders.*

Гнойно-септические заболевания среди новорожденных остаются на более высоком уровне. Однако в последние годы течение клинических форм данных патологий характеризуются атипичным и малома-

нифестным, что осложняет их диагностику. В связи, с чем проблема сепсиса у новорожденных детей за последние годы имеет особую актуальность в связи с развитием репродуктивных и перинатальных технологий.

Система гемостаза человека, является одной из уникальных биологических систем, которая позволяет крови оставаться в жидком состоянии в физиологических условиях и моментально реагирует на повреждение сосудистой стенки образованием сгустка. Известно, что постгипоксические нарушения мозгового кровообращения у новорожденных с сепсисом, сопровождаются развитием тромботических, геморрагических и тромбогеморрагических осложнений, обусловленных особенностями системы гемостаза в раннем постнатальном периоде. Тромбогеморрагические расстройства остаются частым осложнением тяжелых форм неонатальной патологии, и являются одной из ведущих непосредственных причин смерти в неонатальном периоде.

Система свертывания крови на каждом возрастном этапе имеет свои особенности. Превращение свертывающих компонентов плазмы плода в эффективный гемостатический механизм продолжается на протяжении всего внутриутробного периода, но к моменту рождения становление системы гемостаза еще не завершено, что существенно затрудняет раннее распознавание патологических нарушений в различных ее звеньях, а также сужают диапазон адаптационных изменений в самой системе гемостаза, уменьшая ее резервные возможности. Следовательно, на формирование системы гемостаза у новорожденного ребенка огромное влияние оказывают не только особенности внутриутробного развития, но и патологические факторы, действующие в этом периоде. В настоящее время в литературе имеются, единичные и противоречивые данные о состоянии, систем свертывания крови и фибринолиза у новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения в системе гемостаза у новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследуемые новорожденные дети (64) были подразделены на 2 группы: первую (основную) составили новорожденные с сепсисом, родившиеся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности (34), а вторую (контрольную) новорожденные с неонатальным сепсисом (34). Всем обследуемым проведены клинико- лабораторные исследования.

Всем включенным в исследование детям проводилось стандартное клиническое обследование. Проводились исследования расширенной гемокоагулограммы и определяли основные количественные вязкостные характеристики сосудисто- тромбоцитарного звена и коагуляционного звена: время свертывания крови, активированное парциально - тромбопластиновое время, протробиновый индекс, фибриноген крови и тромбоциты венозной крови.

Статическая обработка результатов исследования проведена по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследуемых новорожденных (Таб. 1.) превалирующее количество составили новорожденные со сроком гестации 28-32 недели (59,9%), незначительное количество их составили со сроком гестации 38-42 недель гестации (14,0%) и 26-27 (10,9%) и наименьшее 36-37 недель (3.1%).

Таблица 1

Характеристика новорожденных детей в зависимости от срока гестации

Гестационный возраст	1-ая группа n=34		2-ая группа n=30		Общее количество n=64	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
26-27	3	8,82±3,9	4	13,33±6,2	7	10,9±3,8
28-30	12	35,2±82*	7	23,3±5,72	19	29,6±5,7
31-32	7	20,5±4,9	12	40,0±8,9***	19	29,6±5,7
33-35	2	5,8±3,0	6	20,0±7,3***	8	12,5±4,1
36-37	2	5,8±4,0	-	-	2	3,1±2,16
38-42	8	23,5±7,2	1	3,3±3,2**	9	14±4,3

Примечание: достоверность различий между группами: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001

Анализ исследования структуры заболеваемости, матерей новорожденных детей показал, что особое значение имела анемия (100%). У подавляющего большинства матерей, основной группы достоверно часто (P<0,01) наблюдались острые респираторные инфекции (67,1%), хронические патологии мочевыделительной системы (59%), гипертоническая болезнь (53%), чем у матерей группы сравнения. Частота встречаемости TORCH инфекции у матерей обеих групп выявлялась почти в равных количествах (73,5%,83,3%) соответственно. В основной группе COVID-19 у превалирующей части матерей выявляли во 2 триместре беременности (67,6%) и 1,5 раза меньше в 3 триместре. Сочетание хронических патологий выявлено в группе женщин основной группы (44,0%), при этом в 100,0% случаев наблюдалось ее сочетание с анемией (Таб. 2).

Сравнительная оценка средних показателей шкалы Апгар на 1-ой и на 5-й минутах при рождении между группами показало, достоверно низкие пока-

затели шкалы Апгар у новорожденных детей, родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности (P<0,01).

Таблица 2

Структура заболеваемости матерей наблюдаемых новорожденных детей

Заболевание матери во время беременности	1-ая группа n=34		2-ая группа n=30		Общее кол. n=64	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
COVID-19: 1.триместр беременности 2.триместр беременности 3.триместр беременности	7 23 14	20,5±6,9 67,6±8,0 41,1±8,4			7 23 14	11±3,9 36±6,0 21,8±5,1
ОРВИ	27	79,4±6,9**	16	53,3±9,1	43	67,1±5,8
Анемия	34	100	30	100	64	100
TORCH	25	73,5±7,5	25	83,3±6,8	50	78,1±5,1
Заболевание органов дыхания	14	41,1±8,4	-		14	21,8±5,1
Заболев. С.С.С.	3	8,8±4,8	1	3,33±3,2	4	6,2±3
Гипертонич. болезнь	18	53±8,5*	13	43,3±9,0	31	48,4±6,2
Хроническая патология мочевыделительной системы	20	59±8,4*	14	46,7±9,1	34	53,1±6,2
Заболевания эндокринной системы	1	3±2,9	-		1	1,5±2,3
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	3	8,8±4,8	2	6,7±4,5	5	7,8±3,3
Сочетанная патология	15	44±8,5**	4	13,3±6,1	19	29,6±5,7

Примечание: достоверность различий между группами: *P<0,05; **P<0,01;

Таблица 3

Сравнительная характеристика оценки по шкале Апгар при рождении

Показатели (M ± m)	Группы (M ± m)	
	I n=34	II n=30
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (балл)	4,1±0,35	4,5±0,33**
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (балл)	5,5±0,38	5,3±0,32*

Примечание: достоверность различий между группами: *P<0,05; **P<0,01;

Подавляющее большинство новорожденных детей с сепсисом (23,5%), родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности, родились с тяжелой асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 0-3 баллов (Рис.1.). Новорожденные дети родившиеся с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов со средне тяжелой формой асфиксии в обследуемых группах наблюдалось в одинаковом количестве (32,3%, 33,3%) соответственно.

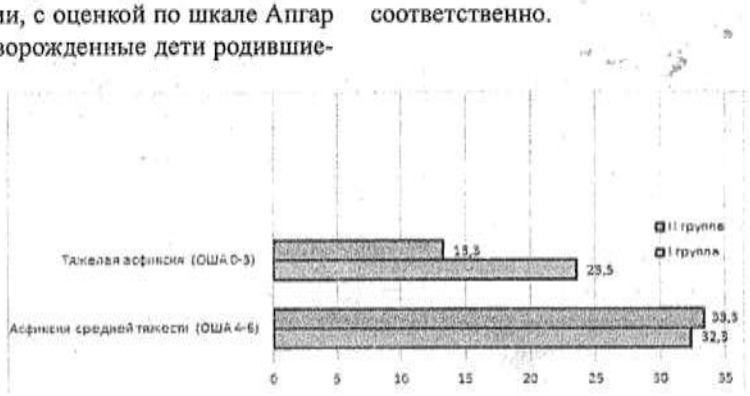


Рис.1. Частота встречаемости асфиксии у новорожденных детей исследуемых групп.

Наши исследования показали, что среди новорожденных детей, наибольшая часть новорожденных детей (43,7%) с сепсисом находились в тяжелом состоянии и 1/5 часть их в крайне тяжёлом (21,8%) в обеих группах (Рис.2.).

Установлено, что частота геморрагического синдрома в виде кровотечений различного происхождения статистически чаще (P<0,05) наблюдались среди новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей перенесших COVID 19 в первые трое сутки жизни и на 7-е сутки жизни. Важными признаками в диагностике геморрагических синдромов у новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей перенесших COVID 19, а также их прогноза явилось изменения гемостаза

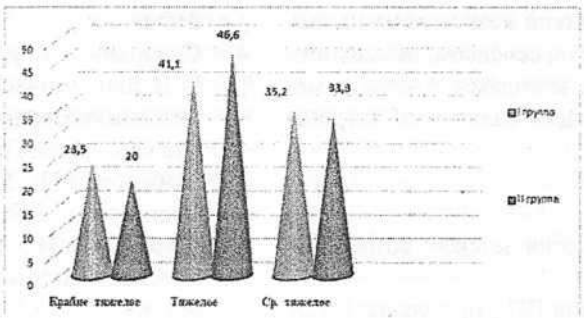


Рис. 2. Характеристика общего состояния наблюдаемых новорожденных при рождении.

Известно, здоровые новорожденные дети в возрасте 1-ых 3-х суток склоны к физиологической гиперкоагуляции, что указывает на состояние гемостаза беременной женщины. У новорожденных с неонатальным сепсисом формировалось «пограничное» состояние гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляционной направленности (табл.4). У новорожденных детей группы сравнения.

У новорожденных детей основной группы были выявлены выраженные разнонаправленные нарушения показателей системы гемостаза. У них наблюдалось снижение количества тромбоцитов (194,8±33,4), удлинение парциально тромбопластинового времени (34±0,4), времени свёртывания крови (5,2±0,3), укорочение протромбинового индекса (65,8±1,5), снижение фибириногена (2,7±0,3).

Таблица 4

Нарушение системы гемостаза в исследуемых группах

Показатели	Средние нормативные показатели	1-ая группа n=34	2-ая группа n=30
Частота геморрагического синдрома (кровотечения различного происхождения)		15/(44,1%)*	10/(33,3%)
Количество тромбоцитов 109/л	150-400	194,8±33,4* (110-292)	215±39,8 (170-324)
Фибриноген,г/л	1,6-4,6	2,7±0,3 (2-3,9)	3,2±0,2 (2-4,8)
Протромбиновое время (с)	10-16	23±0,8	19±0,5
ПТИ (протромбиновый индекс(с)	88-100	65,8±1,5 (66-99)	75,5±1,8 [76-94]
Время свертывания крови (мин)	5-10 мин	5,2±0,3 (2-9)	4,6 ±0,2 (2-7)
Активированное парциальное тромбопластиновое время (с)	25-79	34±0,4 (23-56)	31±0,3 (23-63)

Примечание: достоверность различий между группами: *P<0,05; **P<0,01.

Возможно, гипокоагуляционная направленность механизма гемостаза у этих новорожденных связана с истощением коагуляционного звена, влечет к повышенной склонности к гемрррагическим осложнениям в виде геморрагических синдромов, и возможно наиболее опасному, ДВС синдрому.

Сравнительная характеристика исследуемых групп показала, что среди параметров гемостаза при сепсисе среди новорожденных детей от матерей перенесших COVID 19 наблюдается достоверное снижения некоторых параметров гемостаза: показателей тромбоцитов (P<0,01), содержание фибриногена (P<0,01), укороченение протромбинового индекса (P<0,01), удлинение парциально тромбопластинового времени (P<0,05) и протромбинового, времени свёртывания крови (P<0,01), чем у новорожденных детей с неонатальным сепсисом группы сравнения.

Таким образом, показатели параметров гемостаза у новорожденных с неонатальным сепсисом в возрасте 1-3 дней наблюдалось «пограничное» состояние гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции. Нарушения системы гемостаза в виде кровотечений различного происхождения, а также выраженные изменения параметров гемостаза с исходной гипокоагуляцией статистически значимо чаще отмечались у новорожденных детей с сепсисом, родившихся от матерей, перенесших COVID 19 во время беременности. Наблюдался спад свертывающей активности крови, возможно больше выраженное к 3-им суткам и медленным улучшением показателей в неонатальном периоде. При этом с первых суток возрастающаяся гипокаогуляция возможно приведет к тяжелым геморрагическим осложнениям, а наблюдающаяся гипокоагуляция на одном уровне к ишемическим поражениям

В связи с чем, необходимо динамическое наблюдение за результатами коагулограммы в неонатальном периоде для своевременной оценки состояния

системы гемостаза. Показатели коагулограммы, полученные у новорожденных с сепсисом, необходимо учитывать при назначении комплекса лечебных мероприятий с целью коррекции сдвигов со стороны системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. – М., 2001.
2. Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П.// Анестезиол. и реаниматол. – 2003. - № 1 – с. 28-30.
3. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР - Медиа. 2007. 848 с.
4. Сидоркина А. Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы систмы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. – Н. Новгород, 2001.
5. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалов Н.Н. // Педиатрия. – 2000. - № 3. – С. 84- 86.
6. Шабалов Н. П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К.- М. Асфиксия новорожденных //, 1999.
7. Lackmann G.M., Tollner V. // Рос. вестн. Перинатол. и педиат. – 1998.- Т. 43, № 6. – С. 47.
8. Uzar T., Gurman C., Kemahli S. // Trobos. and Haemostas. – July 2001.

УДК: 616.94-053.31:612.017.1

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАННИМ НЕОНАТАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Тухтаева У.Д.[1], Рахманкулова З.Ж.[1], Камалов З.С.[2]
[1]Ташкентский педиатрический медицинский институт,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Ertaneonatalsepsisliyangitug'ilganchaqaloqlarning klinik va anamnestic xususiyatlari keltirilgan. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda sepsis rivojlanishining xavf omillari o'rganildi: onalarning akusherlik anamnezi, ularning kasallanish darajasi, homiladorlik va tug'ish jarayonining xususiyatlari tahlil qilindi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning klinik holati baholandi.

Kalit so'zlar: *yangi tug'ilgan chaqaloqlar, neonatal sepsis, xavf omillari.*

SUMMARY

Clinical and anamnestic features of newborns with early neonatal sepsis are presented. Risk factors for the development of sepsis in newborns were studied: the obstetric anamnesis of mothers, their morbidity, features of the course of pregnancy and childbirth were analyzed. The clinical condition of the newborns was assessed.

Keywords: *newborns, neonatal sepsis, risk factors.*

Неонатальный сепсис занимает одно из ведущих мест среди причин высокой смертности и заболеваемости у новорожденных. Неонатальный сепсис развивается, как правило, в первый месяц после рождения ребенка, независимо от массы тела и гестационного возраста при рождении, из местных очагов инфекции и обычно рассматривается как осложнение этих заболеваний [7,8,9].

Значительную распространенность эта патология имеет среди недоношенных новорожденных детей, обусловливая тяжесть клинических проявлений и высокую летальность, оставаясь одной из актуальных проблем современной неонатологии. По некоторым данным частота неонатального сепсиса составляет от 0,1 до 0,8%, причем в основном среди недоношенных и находящихся в отделениях реанимации детей. Среди детей с очень низкой массой тела смертность может достигать до 40%. Почти 1 млн. смертей в год (10%всех случаев до 5 лет) связано именно с неонатальным сепсисом, при этом 42% этихсмертей приходится на первую неделю жизни [2,3,12].

Неонатальным сепсисом принято считать, когда клиническая манифестация системного инфекционного процесса наступает в первые 28 суток жизни; обычно он классифицируется как ранний (<48-72 часа) или поздний сепсис (>48-72 часа), в зависимости от возраста на момент его развития [1,5,13].

Раннее начало сепсиса остается серьезной проблемой для новорожденных, особенно недоношенных детей. Ранний неонатальный сепсис развивается в первые 6 ч после рождения и манифестирует в первые 3 дня жизни. При этом впервые 2 дня диагностируется 85% случаев РНС, а в период 24–48 ч – 5%. Основной причиной раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей являются инфекции матери, колонизирующие мочеполовой тракт, приводящие к инфицированию околоплодных вод, плаценты, шейки матки или влагалища, передавае-

мые вертикальным путем во время беременности и родов. Новорожденный приобретает инфекциюлибо внутриутробно, либо интранатально [4,6,10]. Ранний неонатальный сепсис вызывается бактериальными микроорганизмами, передаваемыми либо гематогенным, либо восходящим путем от матери к ребенкуво время беременности или в родах[7,11].

В связи с этим, исследование факторов риска развития раннего неонатального сепсиса в современных условиях, представляется весьма целесообразным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе анализа клинико-анамнестических данных выявить наиболее значимые факторы риска на развитие раннего неонатального сепсиса у недоношенных и доношенных новорожденных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 161матерей и их новорожденные, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основную первую группу составили 129 новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом, из них в 1а подгруппу вошли 82 недоношенных новорожденных ребенка, в 1б – 47 доношенных новорожденных. Вторую группу контроля составили 32 практически здоровых новорожденных ребенка, которые родились у матерей с благоприятно протекавшей беременностью, с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов при рождении, имеющие нормальные антропометрические показатели.

В ходе работы нами были проведены клинические исследования новорожденных в отделениях патологии новорожденных на базе 5-й городской детской больницы. Для изучения особенностей антенатального периода был проведен тщательный анализ историй родов, историй развития новорожденных и историй болезни новорожденных.

Состояние детей при рождении определялось по шкале Апгар на 1-й и на 5-й минутах жизни. Морфофункциональная и нейро-мышечная зрелость оценивалась по шкале Ballard. Физическое развитие новорожденных оценивалось с помошью антропометрии.

Статистическая обработка материала проводилась – с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel с использованием статистических функций, критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (Р). Статистически значимые различия рассматривались при значениях уровня $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен анализ распределения детей по гендерному признаку в наблюдаемых группах (табл. 1).

Таблица 1

Распределение новорожденных детей по гендерному признаку

Пол ребенка	1 основная группа n=129		2группа контроля. Доношенные n=32, %/абс
	1а группа Недоношенные n= 82, %/абс	1б группа Доношенные n=47,%/абс	
Мальчики	73,2±0,4 (60)	69,4±0,9 (26)	68,7±1,3 (22)
Девочки	26,8±0,5 (22)	36,6±1,0 (15)	31,3±1,4 (10)

Из данной таблицы видно, что во всех наблюдаемых группах преобладали мальчики. Среди недоношенных детей с неонатальным сепсисом было наибольшее количество мальчиков и наименьшее число девочек. Количество мальчиков и девочек среди доношенных детей с сепсисом и среди детей контрольной группы практически не различалось.

В развитии неонатального сепсиса, как известно, имеет большое значение состояние новорожденного при рождении, гестационный возраст и масса тела при рождении.

В наших исследованиях был проведен анализ состояния новорожденных при рождении при помощи оценки по шкале Апгар (табл.2).

Таблица 2

Оценка состояния новорожденных при рождении у наблюдавшихся новорожденных по шкале Апгар

Оценка по шкале Апгар	1 основная группа n=129		2 группа контроля. Доношенные n=32, %/абс
	1а группа Недоношенные n= 82, %/абс	1б группа Доношенные n=47, %/абс	
ОША на 1-й мин.	4,1±0,1	6,3±0,2	7,1±0,2
ОША на 5-й мин.	6,2±0,1	8,1±0,1	9,2±0,2

В основной группе наиболее низкие оценки по шкале Апгар были у недоношенных детей. Оценки среди доношенных детей 1б группы и группы контроля не имели существенных различий.

Следует отметить, что среди общего количества детей основной группы 36,4 % (47) родились с ЗВУР, причем в 1а группе среди недоношенных, их количество составило 47,5% (39), а в 1б группе среди всех доношенных число детей с ЗВУР составило 17,1% (8).

В таблице 3 приведены данные по среднему гестационному возрасту наблюдавшихся нами детей. Среди детей 1б и группы контроля нет особых различий. Однако следует отметить, что в 1а группе, среди недоношенных детей с неонатальным сепсисом, предел колебаний гестационного возраста

составил от 24 до 35 недель, и средний показатель был очень низким – 30,1±0,5.

Средняя масса тела при рождении у недоношенных детей 1а группы составила 1358,0±35,9г с пределом колебаний 679,0г-2270,0г. У доношенных детей 1б группы средняя масса тела при рождении была несколько ниже, чем у доношенных детей группы контроля.

Таблица 3

Сравнительная характеристика наблюдавшихся детей по гестационному возрасту и массе тела при рождении

Показатели	1основная группа n=129		2 группа контроля. Доношенные n=32, %/абс
	1а группа Недоношенные n= 82, %/абс	1б группа Доношенные n=47, %/абс	
Масса тела при рождении, г	1358,0±35,9 (679-2270)	3084,0±69,3 (2050-4180)	3791,0±93,6 (2950- 5100)
Гестационный возраст, нед	30,1±0,5 (24-35)	38,7±1,1 (37-42)	39,2±1,5 (38-42)

Среди недоношенных детей основной группы половину 50,1±0,6% составили дети, родившиеся с ОНМТ (1500-1000г), четверть детей были с низкой массой тела - 25,6 ±0,5% (2500-1500) и почти столько же с ЭНМТ - 24,3±0,5% (<1000г).

Немаловажное значение среди факторов, определяющих развитие неонатального сепсиса, имеет акушерский анамнез матери, ибо неблагоприятный фон, заболеваемость женщины, особенности течения беременности во многом определяют иммунобиологическое состояние плода и новорожденного.

Из полученных данных следует, что наиболее отягощенный акушерский анамнез отмечался у матерей, у которых родились недоношенные дети, и у них развился ранний сепсис. Так, число абортов в анамнезе матерей недоношенных детей с сепсисом встречалось в 1,7 раза чаще, чем у матерей доношенных новорожденных и почти в 2 раза чаще, чем у детей контрольной группы (табл.4). Из полученных данных следует, что наиболее отягощенный акушерский анамнез отмечался у матерей, которые родили недоношенных детей, и у них развился ранний сепсис. Так, число абортов в анамнезе матерей недоношенных детей с сепсисом встречалось в 1,7 раза чаще, чем у матерей доношенных новорожденных и почти в 2 раза чаще, чем у детей контрольной группы.

Таблица 4

Акушерский анамнез матерей наблюдавшихся новорожденных детей с ранним сепсисом в зависимости от гестационного возраста

Показатели	1 основная группа n=129		2 группа контроля Доношенные n=32, %/абс
	1а группа Недоношенные n= 82, %/абс	1б группа Доношенные n=47, %/абс	
Аборты	35,3±0,6 (29)* ^	21,3±0,8 (10)	18,7±1,2 (6)
Выкидыши	43,9±0,4 (36)* ^	36,1±1,0 (17) *	12,5±1,1(4)
Смерть предыдущих детей	26,8±0,6 (22)* ^	19,1±0,8 (9) *	6,2±0,7 (2)

Примечание: * - P<0,001 - достоверность различийотносительно группы контроля; ^ - P<0,001 - достоверность данных между 1-йи 2-й группами.

Количество выкидышей у матерей недоношенных детей было в 3,5 раза больше, чем в контрольной группе. В анамнезе матерей, родивших недоношенных детей с сепсисом было в 1,4 раза больше случаев смерти предыдущих детей, чем в группе доношенных детей и в 4,3 раза больше, чем в контрольной группе. Итак, в анамнезе матерей, родивших недоношенных детей с ранним сепсисом аборты, выкидыши, смерть предыдущих детей встречались достоверно чаще, чем в анамнезе марей, родивших доношенных детей с ранним неонатальным сепсисом. На следующем этапе нашей работы нами было проанализировано течение беременности и родов в группах наблюдения (табл. 5). Полученные данные свидетельствуют о том, что такие факторы риска, как угроза прерывания беременности, маловодие. многоводие, температура у матери в последние две недели перед родами и лихорадка в родах, кесарево сечение с высокой степенью достоверности (P<0,001) чаще встречались у матерей, родивших недоношенных детей с ранним сепсисом, чем у матерей, родивших доношенных новорожденных с ранним сепсисом и чаще, чем в группе контроля.

Следует отметить, что такие материнские факторы риска, как гестозы, тяжелая преэклампсия, мутные околоплодные воды, преждевременная отслойка плаценты, аномальное предлежание плода также в группе недоношенных детей встречались с достоверно большей частотой (P<0,001), чем в группе доношенных детей с ранним сепсисом, а в группе контроля отсутствовали.

В наших наблюдениях обвитие пуповины с достоверно большей частотой встречалось в группе доношенных новорожденных с ранним сепсисом (P<0,001), чем в группе недоношенных новорожденных. Такой фактор риска, как длительный безводный промежуток не имел достоверных различий между группой недоношенных и доношенных детей и встре-

чался в обеих группах примерно с одинаковой частотой. Физиологические роды в группе недоношенных детей с ранним сепсисом встречались достоверно меньше, чем в группе доношенных новорожденных, и чем в контрольной группе.

Таблица 5

Особенности течения беременности и родов у матерей наблюдавшихся новорожденных детей с ранним сепсисом в зависимости от гестационного возраста

Факторы риска	1основная группа n=129		2группа контроля. Доношенные n=32, %/абс
	1а группа Недоношенные n=82, %/абс	1б группа Доношенные n=47, %/абс	
Угроза прерывания беременности	74,3±0,5 (61)* ^	61,7±1,0 (29) *	34,3±1,4 (11)
Гестоз	48,7±0,6 (40) ^	40,4±1,0 (19)	-
Тяжелая преэклампсия	63,4±0,5 (52) ^	53,2±1,1 (25)	-
Длительный безводный промежуток	46,3±0,6 (38)	44,6±1,1(21)	-
Мутные о/п воды	74,3±0,5(61)^	65,9±1,1(31)	-
Маловодие	30,4±0,6(25)* ^	27,6±0,9(13) *	18,5±1,2(6)
Многоводие	59,7±0,6 (49)* ^	53,2±1,1 (25) *	9,3±0,9 (3)
Температура у матери в последние 2 недели до родов и лихорадка в родах	86,5±0,4 (71)* ^	63,8±1,0 (30)	-
Преждевременная отслойка плаценты	53,6±0,5(44) ^	17,1±0,8(8)	-
Аномальное предлежание плода	23,1±0,5 (19) ^	17,1±0,8(8)	-
Обвитие пуповины	33,1±0,6(27)	40,4±1,0(19) ^	-
Кесарево сечение	76,8±0,5 (63)* ^	38,2±1,0 (18) *	21,8±1,3 (7)
Роды естественным путем	23,1±0,5 (19)	61,7±1,0 (29) ^	78,1±1,3 (25) *

Примечание: * - P<0,001 - достоверность различий относительно группы контроля; ^ - P<0,001 - достоверность данных между 1-й и 2-й группами.

Далее нами была проанализирована заболеваемость матерей (табл.6).

Из полученных данных видно, что ОРЗ, анемия, циститы, в группе матерей недоношенных новорожденных встречались достоверно чаще, чем у матерей в группе доношенных детей с сепсисом (P<0,001). Такие заболевания, как COVID во время беременности, пиелонефрит, бактериальные инфекции гениталий также у матерей в группе недоношенных детей встречались достоверно чаще, чем у матерей доношенных детей (P<0,001).

В ходе исследования нами также было изучено сочетание факторов риска у каждого ребенка. Было установлено, что в группе недоношенных у 43,9% детей отмечалась сразу сочетание 5-ти факторов риска, у 32,9% детей имело место сочетание сразу 4-х факторов риска, у 23,2% новорожденных было сочетание 3-х факторов риска. В группе доношенных новорожденных у 31,9% детей отмечено сочетание 4-х факторов риска, у 40,4% детей выявилось сочетание 3-х факторов риска, у 27,7% детей встречалось сочетание 2-х факторов риска.

Из этого следует, что, если в группе недоношенных детей чаще всего встречалось сочетание 5-ти факторов риска на развитие раннего неонатального сепсиса, то у доношенных детей, чаще всего выявлялось сочетание 3-х неблагоприятных факторов риска одновременно.

Таблица 6

Структура заболеваемости у матерей наблюдавшихся новорожденных детей с ранним сепсисом в зависимости от гестационного возраста

Факторы риска	1основная группа n=129		2группа контроля. Доношенные n=32, %/абс
	1а группа Недоношенные n= 82, %/абс	1б группа Доношенные n=47, %/абс	
ОРЗ	82,9±1,4(68) *^	65,9±1,1(31) *	21,8±1,3(7)
COVID во время беременности	43,9±0,6(36) ^	31,9±0,9(15)	-
TORCH инфекция	42,6±0,6(35) *	40,4±1,0(19) *	15,6±1,1(5)
Варикозная болезнь	25,6±0,5(21) *	36,2±1,0(17) *^	9,3±0,9(3)
Анемия	90,2±0,4(74) *^	65,9±1,1(31) *	53,1±1,5(17)
Пиелонефрит	67,1±0,6(55) ^	53,1±1,1(25)	-
Цистит	20,7±0,5(17) *^	12,7±0,7(6) *	9,3±0,9(3)
Бактериальные инфекции гениталий	70,1±0,5(58) ^	48,9±1,0(23)	-

Примечание: * - P<0,001 - достоверность различий относительно группы контроля; ^ - P<0,001 - достоверность данных между 1-й и 2-й группами.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у матерей, родивших недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом, преобладает инфекционно-воспалительная патология, особенно бактериальные инфекции гениталий и анемия. Преобладание в акушерском анамнезе у этих матерей выкидышей, гибели предыдущих детей, может быть свидетельством также наличия у них каких-либо инфекций.В антенатальном периоде достоверно высокими факторами риска, особенно у недоношенных детей были угроза прерывания беременности, гестоз, тяжелая преэклампсия. В интранатальном периоде температура у матери в последние 2 недели до родов и лихорадка в родах, преждевременная отслойка плаценты, длительный безводный промежуток, мутные околоплодные воды. Сочетание нескольких неблагоприятных факторов риска значительно ухудшало течение и исход заболевания, особенно у недоношенных детей. Данное обстоятельство еще раз свидетельствует о том, что профилактическая направленность современной медицины относительно заболеваемости матерей и обеспечения благоприятного течения беременности и родов содержит значительные резервы снижения заболеваемости и смертности новорожденных детей от неонатального сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукадирова М.К., Тухтаева У.Д., Рахманкулова З.Ж., Ходжамова Н.К. Клинический случай внутриутробного сепсиса.// Актуальные вопросы практической педиатрии.2021;1(1): 241-244.
2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных.//Учебное пособие для врачей. СПб: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 2018.
3. Васильев А.Ю., Калмыкова А.С., Обедин А.Н. Маркеры воспаления в ранней диагностике неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных.// Современные проблемы науки и образования. 2021; 3:
4. Гулямова М. и др. Характеристика респираторных нарушений у новорожденных детей сепсисом, родившихся от матерей, перенесших covid 19 во время беременности //Актуальные вопросы практической педиатрии.2023;1(1): 78-79.
5. Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. Особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.// Педиатрия. Патологическая анатомия (Смоленский областной институт патологии, Россия) 2020; 3: 24-27.
6. Иванова О. Н., Григорьев Е. В. Диагностические маркеры раннего неонатального сепсиса – ограничения и перспективы.// Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020; 17(6): 72-79.
7. Клингенберг К., Корнелиссе Р.Ф., Буонокоре Д., Майер Р.Ф., Стокер М.Ранний неонатальный сепсис с отрицательными культурами: на перекрестке между эффективным лечением сепсиса и стратегией антибактериальной терапии.// 2020.
8. Обедин А.Н., Васильев А.Ю. Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса.// Анестезиология и реаниматология. 2021; 2: 45–49.
9. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор).// GENERAL REANIMATOLOGY. 2018; 14(3): 54-67.
10. Рахманкулова З.Ж., Гулямова М.А., Орзикулова С. Ф., Эльмурадова Ш.И. Сепсис у новорожденных от матерей, перенесших во время беременности коронавирусную инфекцию.//Актуальные вопросы практической педиатрии.2023;1(1): 302-307.
11. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис.// Руководство. 2-е изд. М.:ГЭОТАР- Медиа; 2020.
12. Anderson-Berry AL, Belling LL, Ohning BL, Rozenkrantz T, Clark DA, MacGilvray SS. Neonatal Sepsis.// Accessed June 2020; 20.
13. Shane A.L., Sanchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis.// Lancet. 2017; 390: 1770–80.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК: 618.33-07:618.36-008.64

УРОВЕНЬ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Мусаходжаева Д.А., Жураева Д.М, Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б., Турдыева Д.О.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз,
Бухарский государственный медицинский институт

XULOSA

Yo'ldosh etishmovchili i (YE) akusherlikning muhim muammosi bo'lib qolmoqda va perinatal kasallik va o'lim sabablaridan biri hisoblanadi. Homila uchun homila o'sishini cheklash sindromi, bachadon ichi gipoksiyasi yoki nobut bo'lishi yo'ldosh etishmovchiligining natijasidir.

***Tadqiqotning maqsadi** – asoratlarsiz homiladorlik va yo'ldosh etishmovchiligi bo'lgan ayollarda o'sish omillari (VEGF-A va PlGF) darajasini o'rganish edi.*

***Materiallar va tadqiqot usullari.** 45 nafar homilador ayolning qon tarkibi homiladorlik davrining 11-13, 16-20, 26-30 va 32-40 haftasida tekshirildi. Nazorat guruhi fiziologik homilador bo'lgan 74 ayoldan iborat edi. Fetoplasentar kompleksning holatini baholash uchun qon oqimining ultratovush va doppler tekshiruvi o'tkazildi. Qon zardobidagi o'sish omillari (VEGF-A va PlGF) va eruvchan fms-ga o'xshash tirozinkinaza-1 (sFlt-1) darajasini aniqlash "BioXimMak" (RF) diagnostik to'plamlari yordamida IFT uslubi yordamida amalga oshirildi.*

***Natijalar.** Asoratsiz homiladorlik dinamikasida VEGF-A darajasi ko'tarilib, homiladorlikning 32-40 xaftaligida maksimal qiymatga ega bo'ladi. PlGF darajasi homiladorlikning ikkinchi trimestridan boshlab ortadi, taxminan 28-29 xaftada eng yuqori darajaga etadi, shundan so'ng ular tug'ilish yaqinlashganda biroz kamayadi. Fiziologik homiladorlik davrida sFlt-1 darajasi homiladorlikning rivojlanishi bilan ortib, homiladorlikning uchinchi trimestrida maksimal qiymatlarga erishdi. sFlt-1 va PlGF- ning nisbati birinchi trimestrda maksimal bo'lgan, minimal qiymat esa uchinchi trimestrda kuzatilgan. YEda III homiladorlikda VEGF-A va PlGF darajasi sezilarli darajada kamaydi va sFlt-1 keskin oshdi. YE bilan homiladorlikning birinchi trimestrida allaqachon sFlt-1 va PlGF sintezidagi nomutanosiblik tashhisi qo'yilgan, buning natijasida bu ko'rsatkichlarning nisbati oshadi.*

SUMMARY

Placental insufficiency (PI) still remains an important problem in obstetrics and is one of the causes of perinatal morbidity and mortality. The outcome of placental insufficiency for the fetus is fetal growth restriction syndrome, intrauterine hypoxia or death.

***The aim of the study** was to study the level of growth factors (VEGF-A and PlGF) in women with uncomplicated pregnancy and placental insufficiency.*

***Material and research methods.** The blood of 45 pregnant women was examined at gestational ages of 11-13, 16-20, 26-30 and 32-40 weeks. The control group consisted of 74 women with physiologically occurring pregnancy.. To assess the state of the fetoplacental complex, ultrasound and Doppler studies of blood flow were performed. Determination of the serum level of growth factors (VEGF-A and PlGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) was carried out by ELISA using diagnostic kits "BioKhimMak" (RF).*

***Results.** In the dynamics of uncomplicated pregnancy, the level of VEGF A increased, with a maximum value at 32-40 weeks of gestation. PlGF levels increase from the second trimester of pregnancy, peaking at approximately 28–29 weeks, after which they decrease slightly as labor approaches. The level of sFlt-1 during physiological pregnancy increased as pregnancy progressed, reaching maximum values in the third trimester of pregnancy. The ratio of sFlt-1 and PlGF was maximal in the first trimester, and the minimum value was observed in the third trimester. In PN, the level of VEGF A and PlGF in pregnancy III was significantly reduced, and sFlt-1 was sharply increased. Already in the first trimester of pregnancy with PN, an imbalance in the synthesis of sFlt-1 and PlGF is diagnosed, as a result of which the ratio of these indicators increases.*

***Conclusion.** A decrease in the level of proangiogenic factors and an increase in antiangiogenic factors indicates vascular disorders in the uteroplacental complex.*

Xulosa. *Proangiogen omillar darajasining pasayishi va antiangiogen omillarning ko'payishi bachadon-yo'ldosh kompleksdagi qon tomirlarining buzilishini ko'rsatadi.*

Kalit so'zlar: *homiladorlik, yo'ldosh etishmovchiligi, o'sish omillari.*

The severity of these changes determines the depth of the lesion and the severity of PN, which will depend on the rate of development of the imbalance and the compensatory and adaptive capabilities of the fetus and the maternal body.

Keywords: *pregnancy, placental insufficiency, growth factors*

Плацентарная недостаточность – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенса-торно-приспособительных механизмов, обеспечивающих функциональную полноценность органа. Она представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется комплексом нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного [1-8,10].

Плацентарная недостаточность имеет мультифакториальную этиологию. Нарушения формирования плаценты обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы беременной (пороки сердца, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия и гипотензия), патологией почек, печени, легких, крови, хронической инфекцией, заболеваниями нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников), акушерско-гинекологической патологией, социально-бытовыми факторами и целым рядом других патологических состояний [9, 10].

Несмотря на многофакторную природу ПН, практически невозможно выделить какую-либо единственную причину данного осложнения. Перечисленные патологические состояния не в одинаковой мере оказывают влияние на развитие ПН. Чаще всего в развитии этой патологии участвуют несколько этиологических факторов, один из которых может быть ведущим. В результате воздействия повреждающих факторов происходит реализация патогенетических механизмов, что в итоге приводит к формированию ПН, и, как следствие, к гипоксии и гипотрофии плода [12].

От процессов ангиогенеза и васкулогнеза напрямую зависит нормальное развитие плаценты. В эндогенной регуляции ангиогенеза участвуют такие факторы роста, как bFGF (фактор роста фибробластов), VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов), PlGF (плацентарный фактор роста) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). Основными источниками этих цитокинов в плаценте могут быть как сами эндотелиальные клетки, так и плацентарные макрофаги. VEGF оказывает ангиогенное действие, стимулируя миграцию, пролиферацию и протеолитическую активность эндотелиальных клеток. PlGF потенцирует пролиферацию стимулирующего действия VEGF, а также увеличивает проницаемость сосудов [7,8,9,10].

Целью исследования явилось изучение уровня ростовых факторов (VEGF-A и PlGF) и у беременных женщин с плацентарной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 45 беременных женщин со сроком гестации 30-36 недели, которые находились под наблюдением в акушерском отделении городского родильного комплекса №3. У обследованных беременных было клинико-инструментальное подтверждение нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) – 1Б степени при одноплодной беременности. Контрольную группу составили 25 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Определение сывороточного уровня ростовых факторов (VEGF-A и PlGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), проводили методом ИФА с использованием диагностических наборов «БиоХимМак» (РФ) в соответствии с рекомендациями производителя. Статистическая обработка результатов исследований проводилась методами вариационной статистики. Результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка (m). Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования были изучены особенности системы ангиогенных и антиангиогенных факторов у женщин с физиологическим течением беременности. Как видно из приведенных данных в таблице 1, уровень VEGF A в I триместре беременности составил в среднем 38,7 ± 1,2 пг/мл, что в 2 раза выше данных у женщин вне беременности (18,9 ± 0,7 пг/мл). Но уже во II триместре уровень VEGF A повышен в 2,6 раза ($P<0,01$). Максимальное значение наблюдается к концу беременности, когда уровень VEGF A в 3,2 раза выше, чем в I триместре ($P<0,001$). Приведённые данные отображают роль VEGF в формировании сосудистой сети плаценты и практическую значимость определения уровня VEGF для оценки функционирования системы «мать-плацента-плод».

Наиболее высокая экспрессия PlGF отмечается в плаценте беременных, где активно происходят процессы формирования сосудов, способных обеспечить необходимую доставку с кровью кислорода и питательных веществ для развивающегося плода.

Уровень PlGF повышается со второго триместра беременности, с пиком примерно на сроке 28-29 недель (P<0,001), после чего несколько понижается по мере приближения родов.

Смена баланса между VEGF и PlGF на протяжении беременности объясняет смену ангиогенеза в ворсинах от преимущественно разветвляющего типа (определяет быстрый рост плаценты в I–II триместрах) к неразветвляющему (увеличение длины капилляров для образования терминальных ворсин) в III триместре [Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E., 2012].

Таблица 1

Показатели проангиогенных и антиангиогенных факторов у беременных женщин с физиологическим течением

Ростовые факторы, пг/мл	Сроки гестации в неделях			
	11-13	16-20	26-30	32-40
VEGF A	38,7 ± 1,2	99,2 ± 3,5*	115,8 ± 3,9*	125,6 ± 7,2*
PLGF	44,7 ± 1,2	240,2 ± 8,3*	619,5 ±12,7*	356,5 ± 9,8*
sFlt-1	1602,5 ± 11,7	1930,4 ± 14,2*	2219,3±15,1*	2724,6±16,1*
sFlt-1/ PLGF	39,3 ± 1,1	10,8 ± 0,7*	9,8 ± 0,75*	7,6 ± 0,58*

Примечание: *Значения достоверны относительно I триместра (P<0,05-0,001)

sFlt-1 –растворимая форма трансмембранного клеточного рецептора, не входящая в состав клеточных мембран, но способная связывать VEGF и PlGF, лимитируя при этом их биодоступность и проявляя, таким образом, антиангиогенный эффект. Уровень sFlt-1 нарастает с повышением срока гестации с максимальным значением в конце беременности (P<0,001).

Для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, которые поддерживаются соотношением проангиогенных и антиангиогенных факторов, секретируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения [Зиганшина М.М. с соавт. 2012].

В результате проведенной работы были получены данные о содержании ростовых факторов – VEGF и PlGF, sFlt-1 и значений их соотношения в сроки беременности от 11 до 13 нед, от 16 до 20 нед и от 30 до 40 нед. Выбранные для исследования сроки беременности обусловлены тем, что именно в это время проводится плановая пренатальная диагностика, в I и II триместрах, а также динамический контроль за состоянием плода в III триместре беременности.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение уровня ростовых факторов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью (ПН), (табл2).

Таблица 2

Показатели проангиогенных и антиангиогенных факторов у беременных женщин с ПН

Ростовые факторы, пг/мл	Сроки гестации в неделях			
	11-13	16-20	26-30	32-40
VEGF A	64,7 ± 1,3	69,8 ± 1,5*	70,5 ± 1,4*	76,9 ± 1,5*
PLGF	30,5 ± 1,1	44,6 ± 1,3*	59,8 ±1,7*	41,3 ± 1,1*
sFlt-1	3047 ± 11,2	6328,4 ± 17,2*	10567,6±18,1*	11881±19,4*
sFlt-1/ PLGF	99,6 ± 8,1	141,8 ± 9,7*	176,7 ± 10,7*	287,6 ± 12,8*

Примечание: *Значения достоверны относительно I триместра (P<0,05-0,001)

Сопоставление результатов определения изучаемых показателей у пациенток с ПН в I триместре беременности свидетельствуют о том, что увеличение концентрации VEGF было менее выраженным (в 1,7 раза). А в III триместре уровень этого показателя было в 1,6 раза ниже, чем при физиологической беременности (P<0,01).

Уровень плацентарного фактора роста (PLGF) у пациенток с ПН достоверно ниже, чем при физиологически протекающей беременности (P<0,01).

Увеличение концентрации sFlt-1 у женщин с ПН, по-видимому, нарушает внутриклеточный механизм регуляции синтеза PlGF, что в свою очередь ведет к развитию системной эндотелиальной недостаточности и в результате этого к задержке внутриутробного развития плода.

Уже в I триместре беременности с ПН удается диагностировать дисбаланс в синтезе sFlt-1 и PlGF, в результате чего значение соотношения этих показателей резко увеличивается (P<0,001).

Таким образом, нормальное развитие плаценты возможно только в условиях нормальной регуляции ангиогенных процессов. В то же время плацентарная недостаточность ассоциирована с сосудистыми нарушениями. Детальное изучение основ фетоплацентарного ангиогенеза, причин нарушений формирования плаценты и развития плода позволит разработать комплекс мероприятий по ранней диагностике плацентарной недостаточности для своевременного лечения и выработке оптимальной тактики ведения беременности с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

ВЫВОДЫ

1. При физиологически протекающей беременности уровень VEGF A, PlGF и sFlt-1 резко повышается, особенно к концу беременности. При этом соотношение sFlt-1 к PlGF к концу беременности резко снижается.

2. У беременных женщин с ПН уровни VEGF A и PlGF достоверно снижены при повышенном уровне sFlt-1. И соотношение sFlt-1 к PlGF резко повышено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боташева Т.Л., Линде В.А., Саргсян О.Д., Ермолова Н.В., Гимбут В.С., Железнякова Е.В., Михельсон А.А. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. С.1057.
2. Бурлев В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты // Проблемы репродукции. 2016. Т.22, №6. С.8-17. doi:10.17116/repro20162268-17
3. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. 2013. №1(77). С.126–129.
4. Воронцова З.А., Жиляева О.Д., Гурев А.С. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской соматической патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т.25, №3. С.34–43. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16147
5. . Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Селиванов О.Л. Иммунные механизмы регуляции формирования фетоплацентарного комплекса // Уральский медицинский журнал. 2008. №12(52). С.80–85.
6. Давыдов А.И. Агрба И.Б., Волощук И.Н. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т.11, №1. С.48–4.
7. Иванец Т.Ю., Кан Н.Е., Тютюнник В.Г., Беззубенко Ю.В., Ибрагимов Р.Р. Роль соотношения растворимых FMS-подобной тирозиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. 2018. №3. С.37–42. doi:10.18565/aig.2018.3.37-42
8. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю. Копылова Ю. В. Джохадзе Л.С. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2014. №12. С.64–0.
9. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Жернакова Е.В., Табельская Т.В. Возможности прогнозирования патологии при плацентарной недостаточности с первого триместра беременности // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. С.44.
10. Ali L.E., Salih M.M., Elhassan E.M., Mohmmed A.A., Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1α in the placentas of women with pre-eclampsia // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019. Vol.32, №16. P.2628-2632. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066
11. Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, Roghaei MA, Hafezi M, Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion // Cell J. 2015. Vol.16, №4. P. 538-545. doi: 10.22074/cellj.2015.498
12. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pce-eclampsia // J. Hum. Hypertens. 2017. Vol.31, №12. P.782–86. doi: 10.1038/jhh.2017.61.

УДК: 618.3-06:571.27

УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Мусаходжаева Д.А., Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

XULOSA

Turli mualliflarning fikriga ko'ra, mamlakatimizda homilador ayollarda preeklampsiya (PE) bilan kasallanish darajasi 8 dan 20% gacha va pasayish tendentsiyasiga ega emas. Preeklampsiyaning patogenezi immun tizimidagi buzilishlar va sitokinlar regulyatsiyasidagi nomutanosiblik bilan tizimli yallig'lanish javob sindromiga mos kelishi ko'rsatilgan.

***Tadqiqotning maqsadi** har xil zo'ravonlikdagi preeklampsiya bilan og'rigan ayollarda yallig'lanishga qarshi (IL-1b, IL-6, IL-8) va yallig'lanishga qarshi (IL-4, IL-10) sitokinlarni o'rganish edi.*

***Materiallar va usullar.** Biz 28-38 haftalik homiladorlik davrida 24 yoshdan 36 yoshgacha bo'lgan PE bilan kasallangan 76 homilador ayolni tekshirdik. Ulardan 42 nafarida PE (asosiy guruh) rivojlandi va 34 ayolda PE belgilari yo'q edi (taqqoslash guruhi). Nazorat guruhini fiziologik homilador bo'lgan 28 nafar ayol tashkil etdi. Qon zardobidagi yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-4 va IL-10) darajasi Elishay tomonidan o'rganildi.*

***Natijalar.** Kasalxonaga yotqizilganida PE bilan kasallangan homilador ayollarda qon zardobida IL-1b kontsentratsiyasi 1,3 marta (p <0,05), IL-8 7 marta (p <0,001) va IL-4 darajasining pasayishi kuzatiladi. 2 marta (p <0,001). Va PE belgilari bo'lmagan homilador ayollarda sitokin sintezidagi bu o'zgarishlar kamroq aniqlangan (p <0,01).*

***Xulosa.** Homiladorlikning normal rivojlanishi uchun sitokin tizimida dinamik muvozanatni saqlash muhim rol o'ynaydi. Th2 tipidagi sitokinlar trofoblastlarning normal differensiatsiyasiga va uning to'liq invaziyasiga yordam beradi va shuning uchun fiziologik homiladorlikning uzaytirilishiga vositachilik qiladi. Th1 tipidagi sitokinlarning sinteziga o'tish va ularning ishlab chiqarilishining kuchayishi homiladorlik patologiyasining rivojlanishi bilan trofoblast differensiatsiyasi va invazyonining buzilishiga olib keladi.*

***Kalitso'zlar:** homiladorlik, preeklampsiya, sitokinlar.*

SUMMARY

According to various authors, the incidence of preeclampsia (PE) in pregnant women in our country ranges from 8 to 20% and does not tend to decrease. It has been shown that the pathogenesis of preeclampsia fits into the systemic inflammatory response syndrome with disturbances in the immune system and an imbalance in cytokine regulation.

***The aim of the study** was to study pro-inflammatory (IL-1β, IL-6, IL-8) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in women with preeclampsia of varying severity.*

***Material and methods.** We examined 76 pregnant women with PE aged from 24 to 36 years at a gestation period of 28–38 weeks. Of these, 42 developed PE (main group), and 34 women had no symptoms of PE (comparison group). 28 women with a physiological pregnancy formed the control group. The levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-4 and IL-10) in blood serum were studied by ELISA.*

***Results.** In pregnant women with PE upon admission to the hospital, the blood serum levels of IL-1β increased by 1.3 times (p < 0.05), IL-8 by 7 times (p < 0.001) and a decrease in the level of IL-4 by 2 times (p < 0.001). And in pregnant women without signs of PE, these changes in cytokine synthesis were less pronounced (p < 0.01).*

***Conclusion.** Maintaining a dynamic balance in the cytokine system plays an important role for the normal development of pregnancy. Th2-type cytokines promote normal trophoblast differentiation and its full invasion and, therefore, mediate the prolongation of physiological pregnancy. Switching to the synthesis of Th1-type cytokines and their enhanced production leads to disruption of trophoblast differentiation and invasion with the development of pregnancy pathology.*

***Keywords:** pregnancy, preeclampsia, cytokines.*

Преэклампсия (ПЭ) - это осложнение беременности, возникающее во второй ее половине и характеризующееся появлением отеков, протеинурии артериальной гипертензии. В настоящее время общепринятым считается полиэтиологичность ПЭ. Это специфичное для беременности осложнение и развитие его связано с особенностями самого гестационного процесса. Несмотря на высокий интерес к проблеме, генез данной патологии остается малоизученным [1,3,7].

ПЭ характеризуется триадой типичных клинических симптомов: артериальной гипертензией, проте-

инурией, отеками, а также глубокими расстройствами функции сосудистой системы, гемостаза, иммунитета, гемодинамики и микроциркуляции, фетоплацентарной недостаточностью, нарушением функции почек, печени, легких, по сути при тяжелых формах преэклампсии развивается тяжелая полиорганная недостаточность и эндогенная интоксикация.

По данным статистических исследований, частота ПЭ практически не снижается на протяжении последних двадцати лет и составляет по данным разных авторов 7-20% [2,4,5].

Согласно литературным данным к факторам риска развития данной патологии беременности относятся: ПЭ при предыдущей беременности, возраст, первая беременность, многоплодие, генетические факторы, социальные аспекты, профессиональные вредности, вредные привычки, неудовлетворительная экологическая обстановка, недостаточное и несбалансированное питание, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные заболевания гениталий, которые, как правило, сочетаются с поражением мочевыводящих путей, патология сосудистой системы [6,8].

С иммунологических позиции преэклампсия рассматривается как результат дезадаптации иммунной системы матери, и следствие нарушения процессов плацентации, что является первым шагом в развитии заболевания. На роль кандидатов, выступающих в роли медиаторов вызывающих иммунологическую дисфункцию претендуют цитокины, которые являются сигнальными белками управляющие биологическими процессами на протяжении всей беременности, от имплантации до родов. Хотя имплантация и развитие плаценты являются провоспалительными процессами, материнский иммунный ответ контролирует воспаление посредством регуляторных и противовоспалительных медиаторов [5,8]. Рядом авторов показано, что дисбаланс между материнскими провоспалительными цитокинами и факторами иммунной регуляции (Tregs и ИЛ-10) является ключевым фактором, способствующим преэклампсии [8]. Углубленное понимание изменений в профиле материнских цитокинов могло бы отличить успешную беременность от ее осложнений и помочь лучше понять иммунный ответ во время беременности.

Целью исследования явилось изучение провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов у женщин с преэклампсией различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 76 пациенток группы риска по развитию преэклампсии в сроках гестации от 28 до 38 недель, из них у 42 беременность осложнилась развитием преэклампсии, они составили основную группу. У 34 пациенток беременность протекала без симптомов преэклампсии, они составили группу сравнения. Группой контроля служили 28 соматически здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Средний возраст обследованных пациенток с преэклампсией составил 26,2 ± 4,3 лет, в группе беременных с физиологическим течением беременности – 25,8 ± 4,7 лет.

Уровни про- (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) изучали в сыворотке крови в сроки беременности 18 - 20, 28–30 и 33–38 недель гестации методом ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-бест» (Новосибирск, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Статистическая обработка результатов исследований проводилась методами вариационной статистики. Результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка (m). Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Анализ анамнестических данных показал, что среди обследованных пациенток первородящих было 28 (36,9%), повторнородящих - 48 (63,1%). Установлено, что аборты в прошлом имели 21 (27,6%) пациентка основной группы, преэклампсию различной степени перенесли при предыдущей беременности 13 (17,1%) пациенток. Изучение экстрагенитальной патологии у обследованных женщин показало, что наиболее часто встречаемыми были хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей – пиелонефрит, гломерулонефрит – 37 (48,6 %). Второй по частоте патологией была анемия, которая встречалась в основной группе у 49 (64,5 %) пациенток. Артериальную гипертензию до беременности имели 13(17,1%) пациентки основной группы, ожирение различной степени – 12 (15,8 %).

Результаты иммунологических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень цитокинов у обследованных беременных женщин

Цитокины, пг/мл	Контр.гр.	Группа сравнения	Основная группа
ИЛ-1β	165,3 ± 11,4	198,5 ± 13,4*	253,7 ± 15,8* **
ИЛ-6	54,4 ± 2,2	60,8 ± 2,3*	72,9 ± 2,5* **
ИЛ-8	19,5 ± 1,4	22,6 ± 1,5*	28,3 ± 1,6* **
ИЛ-4	147,6 ± 11,4	125,3 ± 8,1*	102,1 ± 8,5* **
ИЛ-10	39,8 ± 2,0	29,6 ± 1,7*	21,7 ± 1,2* **

Примечание: *Значения достоверны по отношению к контр.группе

** Значения достоверны по отношению к группе сравнения (P<0,05-0,001)

Как видно из данных таблицы 1, уровень ИЛ-1β был достоверно ниже при здоровой беременности, по сравнению с женщинами группы сравнения (P<0,05). У женщин, у которых развилась преэклампсия (P<0,001) наблюдалось более выраженное повышение уровня ИЛ-1β. Следовательно, ИЛ-1β может быть ранним предиктором развития преэклампсии, приводящей к преждевременным родам. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в группе риска, но без развития ПЭ, были достоверно выше значений женщин с физиологически протекающей беременностью (P<0,05). А при развитии преэклампсии наблюдалось достоверно повышенное значение ИЛ-6 и ИЛ-8 (P<0,001), что отражает сильную воспалительную среду.

Уровень противовоспалительных цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-10 при развитии ПЭ был резко снижен (P<0,001).

Таким образом, в результате нарушения развития спиральных артерий трофобласта наблюдаются нарушения кровоснабжения, ишемия плаценты. При этом синтез провоспалительных цитокинов приводит к развитию воспаления и начинается системная дисфункция эндотелия сосудов матери, которая может привести к таким клиническим проявлениям преэклампсии, как гипертензия, протеинурия, отеки.

Следовательно, изучение уровня цитокинов при беременности может служить прогностическим критерием развития патологии беременности, в частности, развития преэклампсии.

ВЫВОДЫ

У беременных с преэклампсией в плазме крови выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и достоверное снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствует о сдвиге цитокиновой регуляции при преэклампсии в сторону Th1-механизма. При активации Т-хелперов 1-го типа происходит продукции провоспалительных цитокинов, что ведет к нарушению эндокринно-иммунных взаимосвязей в системе мать-плод и цитопатогенным эффектам на клетки трофобласта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круглякова М.В., Смирнова О.В., Титова Н.М., Характеристика цитокинового профиля при физиологической и осложненной беременности// Культура. Наука. Образование: проблемы и перспективы. IX Международная научно-практическая конференция, 2021, С.548-555
2. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. (2020) Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222/ Obstetrics and gynecology 2020. Vol. 135 №6. P. e237-e260. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891
3. Colucci F. The immunological code of pregnancy // Science. 2019. Vol. 365. №6456. P. 862-863. https://doi.org/10.1126/science.aaw1300
4. Deshmukh H., Way S.S. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2019. Vol. 14. P. 185-210. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012743
5. Eiland E., Nzerue Ch.M., Faulkner M. Preeclampsia 2012 // Journal of pregnancy. 2012. Vol. 2012. https://doi.org/10.1155/2012/586578
6. Jena M.K., Nayak N., Chen K., Nayak N.R. Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2019. Vol. 67. №5. P. 295-309. https://doi.org/10.1007/s00005-019-00552-7
7. Kumar A., Begum N., Prasad S., Agarwal S., Sharma Sh. IL-10, TNF-α & IFN-γ: potential early biomarkers for preeclampsia // Cellular immunology. 2013. Vol. 283. №1-2. P. 70-74. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.06.012
8. 7. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Kirkley M., De Oliveira L., Searle R.F., Robson S.C., Bulmer J.N. Interferon-γ inhibits extravillious trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels // The FASEB journal 2006. Vol. 20. №14. P. 2512-2518. https://doi.org/10.1096/fj.06-6616com

УДК 616.74-007.23-03:616.61

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, КАК ФАКТОР ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Рахимов Р.А., Шарипова И. П., Суяркулова Д.Т., Шарапов С.М.
Институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: *Туғиш ёшидаги аёлларда ОПВ инфекцияси мавжудлиги даражасини аниқлаш ва ОПВ инфекциясининг аёлларда бепуштликнинг шаклланишига таъсирини аниқлаш.*

Материал ва усуллар: *44535 нафар репродуктив ёшдаги ва жинсий фаол аёллар, 14 та ОПВ генотиплари (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) мавжудлигига, скринингдан ўтказилди. Скрининг, "Ампли сенс" "ДЗР Сорб АМ" (Россия) тест тизимини қўллаган холда, полимераза занжири реакцияси орқали ўтказилди.*

Натижалар: *ОПВнинг барча 14 хил генотипи 8,5% аёлларда аниқланган. Анамнезида хомиладорлик бўлмаган аёлларда, ОПВ инфекцияси билан зарарланиш даражаси, ҳомиладор бўлган аёлларга қараганда 1,7 баравар юқори бўлди. Зарарланиш даражасидаги энг катта фарқ ҳомиладор бўлмаган 30-39 ёшли ва 40 ёшдан ошган аёллар гурухида аниқланди. ОПВнинг барча 14 хил генотипи аниқланганлар ўртасида, ҳомиладор аёлларда ОПВнинг 16 генотипи устунлик қилган, ҳомиладор бўлмаган аёлларда эса 16, 39, 51, 52, 66 ва 68 генотиплари устунлик қилган. Презервативни қўлланишига қараб, ОПВни аниқлаш даражасида сезиларли фарқлар мавжудлиги аниқланмади. Ҳомиладор бўлмаган аёлларнинг ОПВ билан юқори даражада зарарланиши, ОПВнинг аёлларнинг репродуктив тизими тўқималарига деструктив таъсири билан боғлиқ деб тахмин қилинади.*

Калит сўзлар: *одам папилома вируси, генотиплар, аёлларнинг бепуштлиги.*

SUMMARY

Objective: *to identify the frequency of HPV infection in women of childbearing age and to determine the impact of HPV infection on the formation of infertility in women.*

Material and methods: *44535 women of childbearing age and sexually active were screened for the presence of 14 HPV genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Screening was carried out by polymerase chain reaction (PCR) using the test system "AmliSense" "DNA Sorb AM" (Russia).*

Results: *HPV of all 14 genotypes was detected in 8.5% of women. In women without a history of pregnancies, the level of HPV infection was 1.7 times higher than in women who had a pregnancy. The most difference in the level of infection was found in non-pregnant women in the age groups of 30-39 years and over 40 years. Of all 14 identified HPV genotypes, HPV type 16 dominated in pregnant women, while 16, 39, 51, 52, 66, and 68 genotypes dominated in non-pregnant women. There were no significant differences in the frequency of HPV detection depending on the use of condoms. It is assumed that this high level of HPV infection in non-pregnant women is associated with the destructive effect of HPV on the tissues of the reproductive system of women.*

Keywords: *human papillomavirus, genotypes, female infertility.*

Последние годы основное внимание исследователей направлено на изучение распространенности вирусов папилломы человека (ВПЧ). Во многих странах мира выявили высокий уровень распространения ВПЧ. Установлено, что ВПЧ поражает клетки многих органов, включая и репродуктивную систему, являясь причиной формировании злокачественных новообразований [2, 3]. Однако, пока остается неясным влияние ВПЧ инфекции на функционирование самой репродуктивной системы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление частоты ВПЧ инфекции у женщин фертильного возраста и определение наличия влияния ВПЧ инфекции на формирование бесплодия у женщин.

МЕТОДЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В г. Ташкенте, Андижанской и Самаркандской областях, на условиях анонимности и добровольного участия, был проведен отбор 44535 женщин фертильного возраста. У женщин проводился опрос для установления акушерского анамнеза. При опросе было установлено, что все женщины уже вели половой образ жизни. У 96,3% женщин в анамнезе имелись беременности, а 3,7% женщин отрицали факт беременности. Женщин условно разделили на 2 группы: 1 группа (Б+) – имевшие в анамнезе беременности и 2 группа (Б-) – не имевшие в анамнезе беременностей. У всех женщин провели скрининг цервикальных мазков, взятых из цервикальных каналов, на наличие генетических маркеров ВПЧ. Мазки исследовали в

референс-лаборатории Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний МЗ РУз, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест системы "АмлиСенс" "ДНК Сорб АМ" (Россия). В процессе исследования определяли наличие в мазках 14 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего из 44535 обследованных женщин, у 3791 были выявлены генетические маркеры ВПЧ, что составило 8,5±0,1 % (табл. 1).

Таблица 1.

Результат обследования женщин на генетические маркеры ВПЧ

Наличие беременностей	Обследовано женщин	Из них ВПЧ+	%
Да	42907	3567	8,3±0,1
Нет	1628	224	13,8±0,9
Всего	44535	3791	8,5±0,1

Как оказалось, у не беременевших женщин, уровень инфицированности ВПЧ, оказался в 1,7 раза выше (p<0,001), чем у женщин, имевших в анамнезе беременности (табл.1.).

Проводился анализ возможности влияния фактора применения средств предохранения на уровень распространенности ВПЧ у женщин. Однако не было установлено достоверной разницы (p>0,5) в уровне инфицированности ВПЧ среди женщин, использовавших и не использовавших презервативы.

Таблица 2

Семейное положение и частота выявления ВПЧ

Семейный статус	Обследовано женщин	Из них ВПЧ+	%
Не замужем	3697	491	13,3±0,6
Замужем	40838	3300	8,1±0,1
Всего	44535	3791	8,5±0,1

При сравнительном анализе уровня инфицированности замужних и не замужних женщин, наличие ВПЧ достоверно чаще (p<0,001) выявляли у не замужних женщин (табл.2.).

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты ВПЧ инфекции по статусу беременности женщин, % M±m

Возраст	I группа Б+			II группа Б-			P
	Обсл.	ВПЧ+	%	Обсл.	ВПЧ+	%	
20-29л.	761	92	12,1±1,2	115	19	16,5±3,5	>0,5
30-39л.	21998	1899	8,6±0,2	867	128	14,8±1,2	<0,001
40 л. и старше	20148	1576	7,8±0,2	646	77	11,9±1,3	<0,001
Всего	42907	3567	8,3±0,1	1628	224	13,8±0,9	<0,001

Частота выявления ВПЧ у женщин разных возрастных групп имела разные характеристики (табл. 3). Наиболее часто ВПЧ выявляли у молодых женщин возрастной группы 20-29 лет. Достоверной разницы в уровне выявления ВПЧ у женщин этой возрастной группы, имевших и не имевших в анамнезе беременности, выявлено не было. Однако в возрастных группах 30-39 лет и 40 лет и старше ВПЧ достоверно чаще (p<0,001) выявляли у женщин, которые не имели в анамнезе беременностей (соответственно в 1,7 и 1,5 раза чаще).



Рис. 1. Структура генотипов ВПЧ у женщин с наличием и отсутствием беременностей в анамнезе.

У обследованных женщин, как 1 группы, так и 2 группы, были выявлены ВПЧ всех 14 генотипов, являющихся генотипами высокого онкогенного риска [2]. Анализ удельного веса выявленных цирку-

лирующих типов ВПЧ показал их неравномерность (рис.1). У женщин I группы (Б+) Достоверно превалировал только ВПЧ 16 генотипа. А у женщин II группы (Б-) кроме 16 генотипа, превалировали еще 4 генотипа (39, 51, 52, 66).

Выявление ВПЧ у 8,5% женщин фертильного возраста, свидетельствует о его широкой распространенности и об актуальности этой проблемы для Узбекистана. ВПЧ является наиболее распространенной инфекцией, передающейся половым путем, среди мужчин и женщин репродуктивного возраста во всем мире. ВПЧ поражают эпителиальные клетки многих органов, но в первую очередь, клетки органов репродуктивной системы мужчин и женщин, которые претерпевают терминальную дифференцировку и, таким образом, кодируют множественные механизмы, подавляющие нормальную регуляцию дифференцировки клеток [4, 9].

В результате исследования было выявлено, что у не беременевших женщин (II группа), частота выявления ВПЧ, оказалась на 60,2% выше, чем у женщин, имевших в анамнезе беременности. Это различие, со статистической достоверностью (<0,001) выявляли у женщин возрастных групп 30-39 лет и 40 лет и старше. Причина различия уровня инфицированности ВПЧ не беременных и беременных женщин, по нашему мнению, заключается в возможном патологическом воздействии ВПЧ на репродуктивную систему женщин [5, 6]. Поэтому инфицирование ВПЧ могло явиться одной из причин бесплодия. Другие исследования, также показали, что ВПЧ инфицированные женщины реже беременеют [1]. Наличие ВПЧ в организме женщин с бесплодием, отрицательно влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения (снижает частоту наступления беременности и повышает риск не вынашивания беременности на ранних сроках) [8]. Частота инфицированности ВПЧ незамужних женщин, в нашем исследовании, оказалась на 60,9% выше по сравнению с замужними женщинами. Более высокий уровень инфицированности незамужних женщин наиболее вероятно связан с тем, что, они могли иметь сравнительно больше половых партнеров, по сравнению с замужними женщинами.

При обследовании женщин, был выявлен весь спектр из 14 генотипов ВПЧ, представленный в использованной диагностической тест-системе. В I группе женщин в основном доминировал 16 генотип ВПЧ. А во II группе женщин, кроме 16 генотипа, было выявлено доминирование еще 5 генотипов ПВЧ (16, 39, 51, 52, 66, 68).

Генотипы ВПЧ связаны с определенными видами тканевой дисплазии. ВПЧ 39, 51, 52, 66, 68 генотипов характеризуются преимущественным поражением именно репродуктивных органов у женщин (яичники, фаллопиевы трубы, вульва, влагалище, цервикальный канал, матка, яичники) [7, 10]. Это, с большой вероятностью, может влиять на дисфункцию репродуктивной системы женщин, провоцируя бесплодие.

ВЫВОДЫ

1. В Узбекистане выявлен высокий уровень инфицированности ВПЧ женщин фертильного возраста.

2. Наличие ВПЧ инфекции у женщин является фактором риска, который может провоцировать развитие бесплодия.

3. При определении причин бесплодия, целесообразно проведение обследования на наличие ВПЧ инфекции.

4. Целесообразно проведение углубленного исследования акушерско-гинекологических проявлений ВПЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambühl L. M. M., Baandrup U., Dybkær K., Blaakær J., Uldbjerg N., Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2016, 1–19.
2. Ananthaaraman D, Abedi-Ardekani B, Beachler DC, Gheit T, Olshan AF, Wisniewski K, et al. (2018). "Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer". International Journal of Cancer. 140 (9): 1968–1975.
3. Chen G., Zheng P., Gao L., Zhao J., Wang Y, Qin W. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in women with cervical cancer or cervical intraepithelial neoplasia in Henan province, central China. J. Med. Virol. 2020; 92(12): 3743-9.
4. Hebner C.M., Laimins L.F.A. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol. 2006 Mar-Apr;16(2):83-97.
5. Jeršovienė V., Živilė G. Ž., Rimienė J., Butkauskas D. Human Papillomavirus and Infertility // Medicina. 2019 Jul 15;55(7):377.
6. Krasnopolsky V.I., Zarochentseva N.V., Krasnopolskaya K.V., Bashankaeva Y.N., Kuzmicheva V.S. Papillomavirus infection and reproduction // Annals of the russian academy of medical sciences. Vol 75, No 3 (2020). P: 189-195.
7. Moons K.G., Altman D.G., Reitsma J.B., Ioannidis J.P.A., Macaskill P., Steyerberg E.W. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann. Intern. Med. 2015; 162(1): W1-73.
8. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, Cefalù E, Ammatuna P. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1845-8.
9. Qaderi, K., Mirmolaei, S.T., Geranmayeh, M. Reproductive concerns of HPV-positive women: a qualitative study. Reprod Health 18, 72 (2021).

10. Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Antoine J, Arbyn M, Pawlita M (2013). "Prevalence and viral load of 51 genital human papillomavirus types and three subtypes". International Journal of Cancer. 132 (10): 2395–403.

ВИРУСОЛОГИЯ

УДК: 616-002.2/616-092.18

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И АНТИТЕЛ К ОДНОЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК У БОЛЬНЫХ С COVID-19

Акрамова И.А.[1], Файзуллаева Н.Я. [2], Набиева У.П.[2], Рауфов А.А.[2]
[1]Республиканский специализированный научно – практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,
[2]Институт иммунологии и геномики человека

XULOSA

***Tadqiqot maqsadi** - COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda IL-6, IL-17A va bir zanjirli (denaturatsiyalangan) DNKga (anti-sDNK) antikorlar darajasini aniqlash.*

***Materiallar va o'rganish usullari:** Bir zanjirli DNK (sDNK), IL-6 va IL-17A o'rtacha va og'ir COVID-19 kasalligiga chalingan 53 bemorda o'rganildi. Somatik holatning og'irligini aniqlash uchun barcha bemorlarni klinik, laboratoriya va instrumental tekshirish usullari va tegishli mutaxassislar bilan maslahatlashuvlar o'tkazildi.*

***Natijalar va xulosalar:** O'rganilgan sitokinlar (IL-6, IL-17A) darajasining oshishi barcha guruhlarda ($p \leq 0,05$), shuningdek, bitta zanjirli DNKga oto antikorlar darajasida aniqlandi.*

***Kalit so'zlar:** COVID-19, IL-6, IL-17A, sDNK.*

SUMMARY

***The aim of the study** is to determine the level of antibodies to IL-6, IL-17A and single-stranded (denatured) DNA (anti-sDNA) in patients with COVID-19.*

***Materials and methods of study:** Single-stranded DNA (sDNA), IL-6 and IL17A were studied in 53 patients with moderate to severe COVID-19 disease. In order to determine the severity of the somatic condition, all patients underwent clinical, laboratory and instrumental examination methods and consultations with relevant specialists.*

***Results and conclusions:** An increase in the level of the studied cytokines (IL-6, IL-17A) was found in all groups ($p \leq 0.05$), as well as the level of autoantibodies to single-stranded DNA.*

***Keywords:**COVID-19, IL-6, IL-17A, sDNA.*

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARSCoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека [1, 5, 6]. Согласно современным представлениям, у генетически предрасположенных индивидуумов (и в зависимости от гендерных и возрастных факторов) различные вирусные инфекции, включая SARS-CoV-2 [2, 4, 8], могут индуцировать нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам), ведущее к развитию аутоиммунной патологии за счет нескольких взаимодополняющих механизмов: «молекулярная мимикрия» вирусных и аутоантигенных эпитопов; процесс «распространения эпитопа» (epitope spreading); посторонняя (bystander) активация иммунного ответа; презентация «суперантигена»; стимуляция инфламмасом; нарушение синтеза интерферона (ИФН) типа I.

Среди иммунологических показателей, ассоциированных с различными исходами коронавирусной инфекции, наибольшей информативностью обладают ИЛ-6 (участвует в реализации воспалительного процесса-стимулирует синтез белков острой фазы воспаления и иммунном ответе - стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т и В лимфоцитов). IL-17A – наиболее изученный представитель группы мультифункциональных цитокинов IL-17A [3, 10, 14]. Он обладает широким спектром биологических функций, которые включают: активацию продукции хемокинов – моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), регулирующего рост онкогена альфа (GRO-alpha/CXCL1) и IL-8, усиливающих привлечение нейтрофилов и моноцитов; активацию продукции IL-6, синтезируемого макрофагами, эпителиальными клетками и Т-клетками в ответ на внедрение внеклеточных микроорганизмов. Однако при

избыточной продукции IL-17A возможен сдвиг в сторону усиления про-воспалительной патологической активности [4, 7, 14, 15]. IL-17A играет важную роль в патогенезе ряда иммуноопосредованных заболеваний и является эффекторным цитокином. Также, он играет защитную роль при инфицировании слизистых оболочек дыхательных путей внеклеточными бактериями, грибами и вирусами. [5, 14,18].

Заболевания опорно-двигательной системы – входят в состав наиболее часто встречаемых симптомов не только пост ковидных состояний [6, 9, 10], но и многих других вирусных инфекций. Данные симптомы проявляется у 50–90% больных в остром периоде короновирусной инфекции [11–13]. Они возможно связаны с поражением мышечной ткани и суставов от воздействия иммунных клеток, системными нарушениями микроциркуляции и тканевой гипоксией [16, 18]. Миалгии/артралгии часто стихают самостоятельно и не требуют лечения, а проявления артрита, особенно стойкого (олигоартрита или полиартрита), может привести к серьёзным проблемам в постановке диагноза. Ряд авторов предполагают, что короновирусная инфекция (или вакцинация против SARS-CoV-2) может быть одним из факторов поражения суставов, в том числе вызывать обострение РА [17, 19].

По некоторым данным зарубежных авторов, на фоне инфекции SARS-CoV-2 частота обнаружения аутоантител составляет 20–50% [19]. Остается один вопрос, является ли формирование артрита в сочетании с гиперпродукцией аутоантител транзиторным постинфекционным феноменом или предиктором развития РА [18]. Таким образом, после короновирусного инфицирования развития артрита может приводить к серьезным проблемам в дифференциальной диагностике. Главная роль инфекции короновирус в формирования РА весьма является вероятной и представляет собой серьезную медицинскую проблему.

Исходя из выше сказанного, нами была поставлена цель - проведение исследований по определению уровня IL-6, IL-17A и антител к одноцепочечной (денатурированной) ДНК (anti-ssDNA) -аутоантитела, которые вырабатываются при системной красной волчанке (СКВ), склеродермии и ревматоидном артрите, а также многих других неревматических заболеваниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами представлены данные собственных исследований по изучению клинико-иммунологических показателей у пациентов с COVID 19. Сбор материала проводился в течение 2021-2022 гг. на базе Зангиатинской специализированной многопрофильной инфекционной больницы Б блока. Всего обследовано 182 пациентов в возрасте от 23 до 63 лет. Все больные прошли полное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные исследования. В качестве группы сравнения было обследовано 20 человек.

Из 182 пациентов: 18 пациентов были с установленным диагнозом COVID 19 со среднетяжелым течением, 147 пациентов с тяжелым течением, 17 пациентов с крайне тяжелым течением заболевания.

Для проведения иммунологических исследований было отобрано 53 пациента с COVID 19 с среднетяжелым (n=18) и тяжелым (n=32) течением.

Диагноз устанавливался по клинико-функциональным данным согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Для определения содержания IL-6, IL-17A и оДНК в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» – это разновидность трехфазного ИФА. Определение концентрации интерлейкин- 17 (ИЛ-17А) и оДНК проводили с использованием набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Все полученные результаты рассчитываются на основании сравнения эталонных образцов с известной концентрацией цитокинов с исследуемыми образцами. Для этого измеряются оптической плотность (интенсивности окрашивания) раствора в лунках.

Полученных данные подвергались статистической обработке с помощью программы Excell 2016 по методу вариационной статистики по Стюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных составил 62,30±1,04 года. При анализе возрастного состава большая часть обследованных больных была в возрасте от 60 до 80 лет (55,49%) (рис.1.).

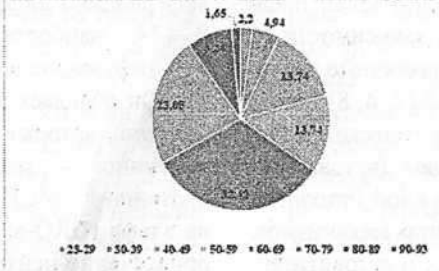


Рис.1. Возрастной состав обследованных пациентов, %

Анализ гендерной принадлежности не выявил достоверных различий в изучаемых группах.

Нами проведен сравнительный анализ клинических проявлений обследованных нами больных коронавирусной инфекцией.

Одним из начальных проявлений заболевания у обследованных нами больных являлась лихорадка (53,8%), тщательный сбор анамнеза позволил установить, что в начале заболевания большую часть больных беспокоила температура до 380С, с дальнейшим повышением температуры. Сравнительный анализ температуры обследованных нами больных в зависимости от тяжести течения показывает, что температура от 370С до 380С одинаково часто встречалась среди больных со среднетяжелым течением заболевания (64,2%), а температура от 380С до 390С чаще регистрировалась у больных крайне тяжелой формой (45,5%). Температура выше 390С отмечалась у 2-х больных с тяжелой (2,50%) и 2-х больных с крайне тяжелой формой (4,08%).

У 172 (94,51%) больных отмечалась слабость, которая более выражена была у больных тяжелой формой (97,3%), Мышечные боли беспокоили 85 (46,7%) обследованных нами больных коронавирусной инфекцией, большую часть которых составляли больные с тяжелым течением заболевания. Вместе с этим, этот симптом отмечен у большей половины (55,5%) больных с крайне тяжелым течением заболевания.

Из 182 больных коронавирусной инфекцией кашель беспокоил 133 (73,08%) больных, в основном сухого характера, иногда с незначительной мокротой.

На кашель жаловались 109 (74,15%) больных с тяжелым течением, из 18 больных среднетяжелой формой заболевания 13 (72,2%) и из 17 обследованных нами больных с крайне тяжелым течением коронавирусной инфекцией беспокоил 11 (64,7%) лиц.

Одышка беспокоила 170 (93,4%) больных, обследованных нами, в группе больных с тяжелым течением этот симптом отмечался у 142 (96,6%) больных, из 18 больных со среднетяжелым течением заболевания одышка беспокоили 16 (88,9%) больных, из 17 больных с крайне тяжелым течением данный симптом отмечался у 12 (70,6%) больных.

Также частым симптомом у обследованных нами больных были мышечные боли. Миалгии беспокоили 85 (46,7%) больных, в основном, за счет выявления данного симптома у больных с тяжелым течения заболевания (71; 48,3%), для больных с крайне тяжелым течением данный симптом был более характерен (52,5%) относительно частоты регистрации у больных со среднетяжелым течением (38,9%) и тяжелым течением (46,7%) ($P<0.05$).

90 (49,45%) больных беспокоили головные боли, при этом из 147 больных тяжелой формой заболевания данный симптом был выявлен у 49,7%, у 55,56% больных среднетяжелой и 41,2% больных крайне тяжелой формой больных.

Из проявлений нарушения функции желудочно-кишечного тракта больных беспокоили снижение аппетита (129; 70,9%), тошнота (29; 15,9%), диарея (4; 2,2%).

Боли в горле беспокоили больных всего в 4 (2,2%) случаях. Больных больше беспокоило першение в горле (85;46,7%). У обследованных нами больных такие характерные симптомы, как аносмия или гипосмия (потеря обоняния) и дисгевзия (искажение вкуса), согласно литературным данным (Anthony S.J., Johnson C.K., Greig D.J., et all. Global patters in coronavirus diversity//Virus Evol.-2017.-3(1).-P.10-12), большей частью в сочетании, беспокоили умеренно (11;6,04% и 19;10,44%).

Нами проанализирована частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов. Анализ показал, что у 100,0% (182) больных определены сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто (110; 60,44%) выявлена ищемическая болезнь сердца (ИБС), которая достоверно чаще выявлена у больных с крайне тяжелым (70,59%) и тяжелым течением заболевания (62,59%), У 93,4% больных была выявлена гипертоническая болезнь (ГБ) и большую часть больных беспокоила ГБ 3-ей степени одинаково часто как больных с тяжелым течении (65,31%), так и с крайне тяжелом (64,71%). Другим частым сопутствующим заболеванием была анемия (120; 65,93%), в большей части 1-ой (44,9%) и 2-ой (20,4%) степени у больных тяжелой формой заболевания.

У 20 (11,0%) больных был выявлен сахарный диабет – 2-го типа (у 16; 10,9% случаях у больных тяжелой формы). У 23 (12,6%) обследованных нами больных было установлено различной степени ожирение, причем в 21 случае это были больные тяжелой формой заболевания. Из всех больных с излишним весом 82,6% составляли лица женского пола.

Также регистрировались единичные случаи сопутствующей ВИЧ-инфекции (2; 1,1%), хронического вирусного гепатита С (8; 4,4%), бронхиальная астма (2; 1,1%), ХОБЛ у 5-х (2,7%) больных, цирроз печени (5;2,7%), кахексия (7; 3,84%), хронический пиелонефрит (5;2,7%).

Для проведения иммунологических исследований нами были отобраны 53 пациента, среднетяжелого и тяжелого течения COVID 19 не имеющих в анамнезе выраженной аутоиммунной патологии, злокачественных образований и др. вирусных заболеваний. Группу контроля составили 20 человек.

Нами был проведен анализ синтеза про-воспалительного цитокина IL-6 и IL-17A в сыворотке крови у больных с изучаемой патологией в сравнении с группой контроля. Повышенные значения IL-6 отмечались при всех формах тяжести обследованных больных (при тяжелой 39,9±5,2; при среднетяжелой 10,8±4,1 pg/ml). В динамике заболевания, как при тяжелой, так и среднетяжелой форме, также отмечается положительная тенденция в направленности значений провоспалительного IL-6 (от 39,9 до 23,1 pg/ml, соответственно и от 10,8 до 3,0 pg/ml, соответственно) (табл.1).

Таблица 1

Иммунологические показатели крови у больных коронавирусной инфекции

Показатели		средней тяж	тяжелый
ИФА до	IL-6 0-7,0 pg/ml (контроль)	10,8±4,1*	39,9±5,2
ИФА после	IL-6 0-7,0 pg/ml (контроль)	3,0±1,4*	23,1±6,0

Примечание:- P>0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания; • - P>0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных со среднетяжелой формой заболевания

В группе пациентов со среднетяжелым течением заболевания при поступлении в стационар концентрация IL-17A была статистически недостоверно выше контрольных значений также, как и во время всего периода наблюдения (28 дней).

В группе с тяжелым течением заболевания – синтез IL-17A уже при поступлении был достоверно выше контрольных показателей в 4,4 раза. И при повторном его исследовании в конце периода наблюдения повысился в 5,4 раза по сравнению с группой контроля (рис.2.).



Рис.2. Динамика показателей IL-17A у пациентов в зависимости от степени тяжести, (пг/мл) **(P=0,05)**

Таким образом, выявленные особенности в динамике уровня IL-17A в зависимости от тяжести течения заболевания, подтверждают его существенный вклад в формировании тяжести инфекционного процесса при COVID 19, в следствии синергичного взаимодействия с IL-6 способствуя персистенции вируса и защищая инфицированные клетки от апоптоза.

Следующим этапом наших исследований было проведения анализа полученных данных по уровню аутоантител к оДНК.

При рассмотрении уровня аутоиммунных маркеров в зависимости от степени тяжести заболевания выявлены определенные закономерности: так при тяжелом течении инфекционного процесса при COVID 19 отмечается повышение уровня аутоиммунных антител к оДНК также же как IL-17A.

Анализ уровня данного показателя был повышенным в момент поступления в стационар у 9,5% (n=5) обследованных среди общей группы. Средний показатель уровня антител к оДНК был равен 9,92 ± 2,12 пг/мл и достоверно выше уровня контроля в 6,32 раза (P>0,001) (рис.3.).

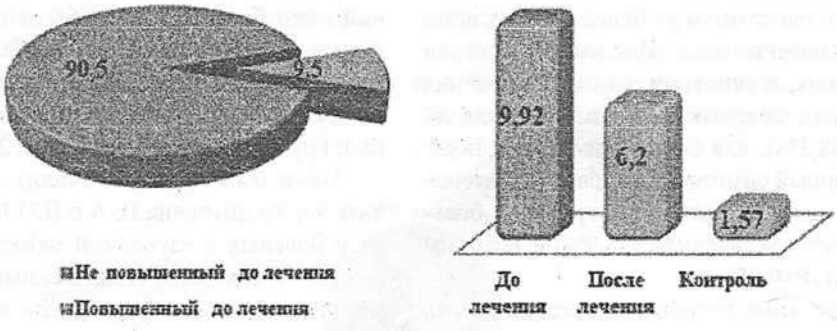


Рис.3. Уровень антител в оДНК у пациентов в динамике лечения, (%, пг/мл)

Среди пяти обследованных, у которых уровень аутоантител был повышенным до проведенной терапии, максимальное значение данного показателя было равно 39,26 пг/мл, а минимальное равно 2,04 пг/мл. После лечения максимальное значение стало равно 20,48 пг/мл, а минимальное равно 1,08 пг/мл.

Анализ полученных результатов по обнаружению уровня антител к оДНК обследованных у которых изначально было повышенным его значения и после лечения не достигло контрольных значений было равно

5,66% (n=3) среди общей группы. Среднее значение данного антитела после проведенной терапии составило 8,49 ±1,21 пг/мл, что достоверно выше значений группы контроля на 5,4 раза (P>0,001) (рис.4.).

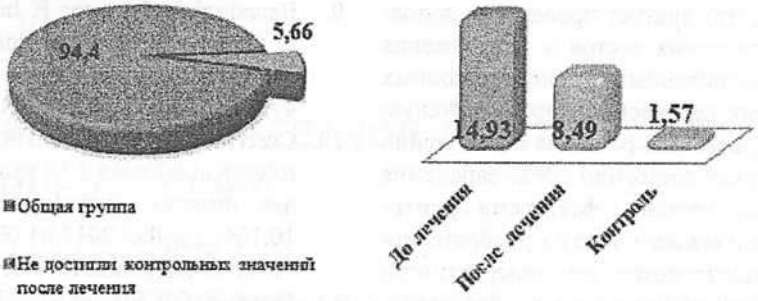


Рис.4. Уровень антител в оДНК у пациентов в динамике лечения, (%, пг/мл)

Среди трех обследованных, у которых уровень антител был повышенным в день госпитализации и не достигшие уровня контроля после полученного лечения, максимальный показатель до терапии был равен 39,26 пг/мл, а наименьший 2,07 пг/мл. После полученной терапии эти параметры снизились до 20,48 пг/мл(макс.) и 1,08 пг/мл(мин.).

У двух пациентов, которые составили 4% среди общей группы, с повышенным уровнем антител к оДНК в момент поступления после проведенной терапии значения данного показателя стали еще выше 2,77 ± 0,74 пг/мл. Разница уровня антител до и после лечения составило 1,15 раз, а по сравнению с группой контроля 1,7 раз (P>0,05) (рис.5).

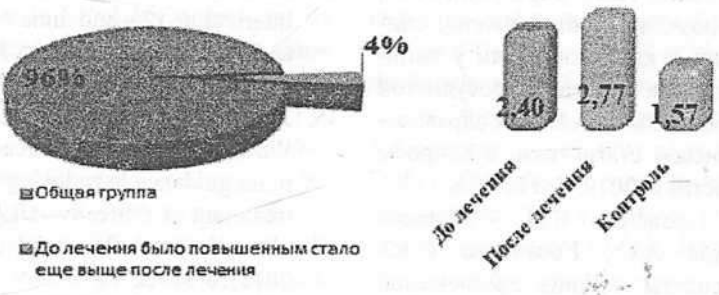


Рис.5. Уровень антител в оДНК у пациентов в динамике лечения, (%, пг/мл)

В данной выборке максимальное значение до лечения было равно 2,76 пг/мл, а минимальное 2,04 пг/мл. Максимальное значение после лечения стало 3,45 пг/мл, а минимальное 2,08 пг/мл.

Среди обследованных 53 пациентов у 3,77% было обнаружено сниженный уровень антител к оДНК до проведенной терапии и повышенный после. Среднее значения уровня антител после лечения составило 30,2 ± 3,25 пг/мл, что достоверно выше уровня значений в момент поступления и группы контроля в 34,7 и 19,23 раза соответственно (P>0,001) (рис.6.).



Рис.6. Уровень антител в оДНК у пациентов в динамике лечения, (%, пг/мл)

В данной группе пациентов первоначально максимальное значение показателей аутоантител было равно 1,06 пг/мл, а минимальное 0,68 пг/мл. После лечения эти показатели возросли и максимальный параметр стал равен 58,11 пг/мл, а минимальный 2,28 пг/мл.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных нами данных в исследуе-

мой когорте пациентов выявил повышенный уровень основных про-воспалительных медиаторов IL-6, IL-17A и наличие аутоантител (антител класс G к одноцепочечной ДНК) характерных для аутоиммуных заболеваний, что диктует проведение дополнительных диагностических тестов и продолжения патогенетически обоснованных реабилитационных мероприятий больных перенесших коронавирусную инфекцию для профилактики развития осложнений. Развитие аутоиммунных состояний после заражения COVID-19 может быть связано с факторами временной иммуносупрессии врожденного и приобретенного иммунитета, ведущей к потере самотолерантности к аутоантигенам, и формой неадекватного восстановления иммунитета у предрасположенных лиц к аутоиммунным заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Коррекция цитокинового и гормонального дисбаланса при лечении стабильной стенокардии напряжения // Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(3): 51-55.
2. Ильницкий А.Н., Королева М.В., Шарова А.А., Кудашкина Е.В., Резник А.В., Бородулин А.В., Белоусова О.Н. Гипомобильность - фактор снижения социализации и качества жизни у пациентов старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. и вопросы медицинской статистики. 2019; 4: 115-126.
3. Подобед И.В., Прощаев К.И., Ахмедов Т.А., Рукавишников А.С., Коваленко О.Ю. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021: 1: 303-325.
4. Рождественская О.А., Коршун Е.И., Почетаева И.П. [и другие]. Клеточные хроноблокаторы в мульмодальных программах профилактики раннего старения кардиального типа. Клеточные хроноблоки в мультимодальных программах профилактики преждевременного старения кардиального типа. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. «Актуальные вопросы здравоохранения и медицинской статистики». 2020; 4:234-247.
5. Annuziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types ofinnate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:626-35. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
6. Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. Biomed Pharmacother.
7. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2019 Jun 21. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
8. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation:from discovery to targeting. Trends Molec Med. 2016;22:230-41.doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
9. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
10. Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. Pathology.2017;49(3):247-58. doi: 10.1016/j.pathol.2017.01.0032018;106:1412-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.110
11. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. Ann Rev Med. 2016:67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-0219444
12. Huang C. et al. Clinical features of patient infected with2019 novel coronavirus in Wuhan. China Lancet. 2020;395:497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Huang L.H. Interleukin-17 drives interstitial entrapment of tissue ipoproteins in experimental psoriasis // Cell Metabol. 2019; 29: 475-487.
14. Isalovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. J Autoimmun. 2015;60:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006
15. Jong E., Oers J.A., Beishuizen A., Vos P., Vermeijden W.J., Haas L.E. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ИЛ-l patients: a randomised, controlled, openlabeltrial . Lancet I nfe c t D is 2016;16:819e27.
16. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflam-mation. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
17. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. Autoimmun Rev. 2017;16(9):984-91.
18. Zakharycheva T., Makhovskaya T., Shirokova A., Shikina I. Autonomic dysregulation syndrome in covid-19 convalescents: possible causes and approaches to its correction. (2022) Autonomic Dysregulation Syndrome in Covid-19 Convalescents: Possible Causes and Approaches to Its Correction. In: Antipova T. (eds) Comprehensible Science. ICCS 2021. Lecture Notes in Networks and Systems, vol 315. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85799-8_34
19. Zakharycheva T., Makhovskaya T., Shirokova A., Shikina I. The Nervous System Disorders in COVID-19: From Theory to Practice. (2021) In: Antipova T. (eds) 2021 International Conference on Advances in Digital Science (ICADS 2021), AISC 1352, pp.191-197 https://doi.org/10.1007/978-3-030-71782-7_17 doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.33/.34-006

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Тилляшайхов М.Н.[1],Ниёзова Ш.Х.[2]
[1]Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
[2]Ташкентская Медицинская Академия

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi: *kolorektal saraton va jigar metastazlari bo'lgan bemorlarda kombinatsiyalangan terapiya samaradorligi va ta'sir qiluvchi klinik va laboratoriya omillarini o'rganish edi.*

Tadqiqot ob'ektlari va usullari. *2015 yildan 2022 yilgacha bo'lgan davrda tadqiqotga O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Respublika OVB ilmiy-amaliy markazida ko'rikdan o'tkazilgan va davolanayotgan jigar metastazlari bilan yo'g'on ichak saratoni (KRK) bilan og'rigan 75 nafar bemor ishtirok etdi.*

XELOX/FOLFOX4 rejimlari bilan palliative kimyo terapiyaning 2-4 kursini olgan metastatik CRC bilan kasallangan 75 bemordan 14 bemorda (16,7%) kasallikning to'liq regressiyasi, 34 bemorda (40,5%) qisman regressiya, 19 bemorda barqarorlashuv kuzatildi. (22,6%) va CRC bo'lgan 17 bemorda kasallikning rivojlanishi (20,2%).

Xulosa. *Dastlab rezektsiya qilinadigan jigar metastazlari bo'lgan CRC bemorlarini davolashda an'anaviy kimyo terapiya rejimlariga maqsadli dori-darmonlarni kiritish ushbu toifadagi bemorlarni davolash samaradorligini sezilarli darajada yaxshilaydi. Eng yaxshi natijalarni XELOX/FOLFOX4 + bevasizumab rejimlariga muvofiq operatsiyadan oldingi kimyo terapiyani o'z ichiga olgan davolash sxemasi ko'rsatdi, maqsadli dori setuksimab esa kamroq natijalarni ko'rsatdi.*

Kalit so'zlar: *bevasizumab, individual omillar, yo'g'on ichak saratoni, jigar metastazlari, kimyo terapiya, setuksimab.*

SUMMARY

The aim of the study *was to study clinical and laboratory factors that affect the effectiveness of combination therapy in patients with colorectal cancer and liver metastases.*

Objects and methods of research. *In the period from 2015 to 2022, the study included 75 patients with colorectal cancer (CRC) with liver metastases, who were examined and treated at the Republican Scientific and Practical Center for O&R of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.*

In 75 patients with metastatic CRC who received 2-4 courses of palliative chemotherapy with XELOX/FOLFOX4 regimens, complete regression of the disease was observed in 14 patients (16.7%), partial regression in 34 patients (40.5%), stabilization in 19 patients (22.6%) and disease progression in 17 patients with CRC (20.2%).

Conclusions: *In the treatment of CRC patients with initially resectable liver metastases, the inclusion of targeted drugs in traditional chemotherapy regimens significantly improves the effectiveness of treatment for this category of patients. The best results were shown by the treatment regimen, which included preoperative chemotherapy according to XELOX/FOLFOX4 + bevacizumab regimens, while the targeted drug cetuximab showed less results.*

Keywords: *bevacizumab, individual factors, colorectal cancer, liver metastases, chemotherapy, cetuximab.*

Колоректальный рак (КРР) является серьезной проблемой современной онкологии, так как количество случаев заболеваемости и летальности постоянно растет во всем мире, в том числе и в Узбекистане. КРР отличается высокой летальностью, которая в среднем составляет второе место в мире среди онкологических заболеваний. Гематогенные метастазы КРР характеризуются преимущественным распространением в печень в результате проникновения опухолевых клеток через портальную систему, что снижает эффективность хирургического вмешательства. Наличие также и других сочетанных внепеченочных отдаленных метастазов у больных КРР, также является нередким явлением и снижает вероятность благоприятного исхода заболевания [1,5,6,11].

Длительное время в химиотерапии (ХТ) КРР с

метастатическим поражением печени, использовались стандарты лечения с такими цитостатиками, как оксалиплатин, иринотекан, а также 5-фторурацил (5-ФУ) и лейковорин. В различных рандомизированных исследованиях было показано, что комбинирование 5-ФУ с другими препаратами приводит к увеличению частоты ответа опухоли на проводимую ХТ, а также медиану общей выживаемости у больных КРР и в стандарты лечения вошли такие схемы ХТ, как FOLFOX4 с использованием оксалиплатина, XELOX, в которой применяются капецитабин и оксалиплатин, а также схемы FOLFIRI или XELIRI) с использованием капецитабина и иринотекана. В последние годы арсенал химиотерапевтического воздействия на опухоли желудочно-кишечного тракта стал дополняться таргетными препаратами, позволяющими индивидуализировать проводимую терапию. При этом также происходит модификация схем, а также режимов проведения ХТ в комбинированном лечении больных КРР, что способствует увеличению показателя общей частоты ответа опухоли на проводимое лечение и выживаемости пациентов [10]. В настоящее время в доступной литературе имеются разнородные и малочисленные сведения относительно эффективности таргетных препаратов при использовании в комбинации с цитотоксической терапией при лечении больных КРР с метастатическим поражением печени. Кроме того, пока недостаточно известно, какие целевые агенты могут быть наиболее эффективны при использовании в комбинации с цитотоксической терапией. Следует также отметить, что на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения КРР с отдаленными метастазами и не разработана единая тактика в подборе терапии у этой категории пациентов.

Колоректальный рак (КРР) является злокачественной опухолью, которая развивается из железистых эпителиальных клеток ободочной и прямой кишки и почти в 90% случаев представляет собой аденокарциному [2,7,8].

КРР занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований у мужчин в России и находится на 3-м месте после рака с локализацией в легких и желудке [3,4,9,11].

Целью исследования явилось изучение клинико-лабораторных факторов, влияющих на эффективность комбинированной терапии больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2015 по 2022 годы в исследование были включены 75 пациентов с колоректальным раком (КРР) с метастатическим поражением печени, которые проходили обследование и лечение в РСНПЦ ОиР МЗ РУз. У всех пациентов была диагностирована морфологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки. Все пациенты получали химиотерапию (ХТ) фторпиримидинами и оксалиплатином или иринотеканом (схемы XELOX/FOLFOX4) в сочетании с таргетными препаратами бевацизумаб и цетуксимаб. Эффективность ХТ оценивалась согласно критериям RECIST. Компьютерная томография и ультразвуковое исследование проводились каждые 6-8 недель после начала лечения согласно критериям RECIST. Тяжесть побочных эффектов антиретровирусной терапии оценивалась по шкале токсичности NCI CTCAE V.4.0 (2009).

В целом, не было существенной разницы в доле мужчин и женщин - 52,6% и 47,4% соответственно. Средний возраст пациентов составил 62,3±4,9 года, при этом наибольшая доля пациентов (52,3%) была старше 60 лет. Все пациенты в исследовании были разделены на три группы в зависимости от выбранной схемы:

1) пациенты, получавшие стандартную предоперационную полихимиотерапию по схемам XELOX / FOLFOX4 (n=34);

2) пациенты, получавшие предоперационную полихимиотерапию по схемам XELOX / FOLFOX4 + бевацизумаб (n=23);

3) пациенты, получавшие предоперационную полихимиотерапию по схемам XELOX / FOLFOX4 + цетуксимаб (n=18).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов была подтверждена гистологическая диагностика аденокарциномы прямой кишки. В большинстве наблюдений (36 пациентов, 48,0% случаев) встречалась умереннодифференцированная аденокарцинома. Низкодифференцированная аденокарцинома была обнаружена у 27 пациентов (36,0%), а высокодифференцированная аденокарцинома встречалась у 12 пациентов (16,0%). Полученные данные указывают на наличие у большинства пациентов запущенного местнораспространенного опухолевого процесса, при котором клетки постепенно теряют свои характерные морфологические характеристики.

При ультразвуковом исследовании всех 75 пациентов с колоректальным раком был обнаружен опухолевый процесс в брюшной полости. У 56 пациентов (74,7%) было обнаружено образование неоднородной структуры, а у 19 пациентов (25,3%) структура опухоли была однородной. У 32 пациентов (42,7%) опухоль имела четкие контуры, а у 43 пациентов (57,3%) контуры опухоли были нечеткими. Во время сканирования было обнаружено, что у 15 пациентов (20,0%) имелся конгломерат метастатических лимфатических узлов забрюшинного пространства, а у 63 пациентов (84,0%) отмечены метастазы в печени. Кроме того, у 15 пациентов (20,0%) было поражение парааортальных и/или паракавальных лимфатических узлов. При обследовании органов забрюшинного пространства у 9 пациентов (12,0%) выявлены признаки уретерогидронефроза.

Для определения местной распространенности опухолевого процесса проводилась трансректальная

сонография у 24 пациентов (32,0%). Всем пациентам было выявлено наличие раковой опухоли с локальной распространенностью от 5,5 до 14 см в продольном измерении. У 18 пациентов (75,0%) было установлено вовлечение в процесс параректальной клетчатки, а у 20 пациентов (83,3%) было поражение регионарных лимфатических узлов.

Компьютерную томографию (КТ) проводили у всех 75 пациентов с колоректальным раком. Чувствительность КТ составила 95,2% при данном заболевании, при этом только у 4,8% пациентов опухоли толстой кишки не были обнаружены. При наличии опухолевого процесса у больных КРР в 78,7% случаев отмечена неоднородность структуры опухоли, а в 85,3% случаев была установлена нечеткость контуров образования с возможным распространением в параректальную зону. Результаты исследований показали, что наиболее часто встречались множественные метастазы печени (92,0%), затем – билобарные метастазы печени (81,3%). Монолобулярные метастазы печени были диагностированы у 14,7% пациентов, единичные – у 10,7% пациентов и солитарные метастазы печени – у 2,7% больных колоректальным раком.

Наше исследование показало также, что добавление таргетных препаратов к схеме лечения значительно улучшило общую выживаемость и время до прогрессирования заболевания (таблица 1). При этом схемы лечения, включающие предоперационную ХТ с XELOX / FOLFOX4 + бевацизумаб, показали лучшие результаты, в то время как таргетный агент цетуксимаб показал более низкие результаты.

Таблица 1

Показатели выживаемости у больных колоректальным раком

Показатели выживаемости	Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=23)	Группа 3 (n=18)
	95% ДИ:		
Медиана общей выживаемости (OS), месяцы	7,4 (6,2-8,6)	11,5 (10,5-12,4)	9,7 (8,8-10,7)
Медиана времени до прогрессирования (DFS), месяцы	4,9 (4,1-6,4)	6,9 (5,3-8,7)	5,6 (4,1-7,2)

У 75 пациентов с метастатическим КРР, которые получили 2-4 курса паллиативной ПХТ с режимами XELOX/FOLFOX4, наблюдалась полная регрессия заболевания у 14 пациентов (16,7%), частичная регрессия у 34 пациентов (40,5%), стабилизация у 19 пациентов (22,6%) и прогрессирование заболевания у 17 больных КРР (20,2%).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время в доступной литературе имеются разнородные и малочисленные сведения относительно эффективности целевых агентов при использовании в комбинации с цитотоксической терапией при лечении пациентов с метастатическим поражением печени. Следует также отметить, что на сегодняшний день не существует единых стандартов лечения КРР с отдаленными метастазами и не разработана единая тактика в подборе терапии у этой категории пациентов [7,8,11,12]. Нами на основании проведённых исследований было проведено определение индивидуальных факторов риска, которые оказывали влияние на отдаленные результаты лечения больных КРР с метастазами в печени на основе интегрированной оценки данных. Для этого использовался метод отношения правдоподобия (ОП), который позволяет не только учесть степень вероятности последствий от влияния фактора, но и выделить наиболее значимые риски. С помощью данного метода сравнивали показатели общей выживаемости (OS) в группах больных КРР, в лечении которых были использованы таргетные препараты и в контрольной группе больных (таблица 2).

Значения правдоподобия находили по формуле: P1=pi/n – группа 2 с использованием бевацизумаба; P2=pi/n – группа 3 с использованием цетуксимаба; P3=pi/n – 1-ая контрольная группа без таргетной терапии. Далее находили отношение правдоподобия R=(P1+P2)/P3. Исключались те факторы, где максимальный риск не превышал значимого показателя, равного 1.

В целях индивидуализации лечения больных КРР с метастатическим поражением печени, были выделены клинико-лабораторные факторы, которые следует учитывать при выборе терапии. К таким факторам относятся: наличие множественных метастазов в печени, размеры метастазов более 3 см, билобарное метастатическое поражение, низко-дифференцированная опухоль, повышенный уровень РЭА, повышенный уровень СА 19-9, локализация опухоли в прямой кишке, возраст больных старше 60 лет и неоднородная структура опухоли. Пациентам, у которых имеются эти факторы, рекомендуется терапия с использованием таргетных препаратов, прежде всего, бевацизумаба, который показал лучшие результаты в сравнении с цетуксимабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя результаты лечения больных с метастатическим колоректальным раком (КРР), включенных в новые клинические испытания, в последние годы заметно улучшились, существующие протоколы ограничены низкой предсказуемостью эффективности химиотерапии. Поэтому, для повышения эффективности лечения и улучшения долгосрочных исходов для пациентов с метастатическим КРР, необходимо выявление групп пациентов, которые с большей вероятностью ответят на планируемую терапию, чем данная категория больных в целом. Это также по-

зволит избежать нецелесообразного использования определенных агентов.

Таблица 2

Прогностическая таблица факторов риска у больных колоректальным раком

Факторы	Градации факторов	Отношение правдоподобия (ОП)
Количество метастазов в печени	Единичные	0,55
	Множественные	1,31
Размеры метастазов в печени	до 1 см	0,61
	3 см и выше	1,27
Характер метастатического поражения печени	Монолобулярное	0,72
	Билобарное	1,24
Низкодифференцированная опухоль	Высоко-дифференцированная	0,60
	Низко-дифференцированная	1,21
Уровень РЭА	до 10 нг/мл	0,58
	выше 10 нг/мл	1,17
Уровень СА 19-9	до 37 Ед/мл	0,67
	выше 37 Ед/мл	1,14
Локализация опухоли	В ободочной кишке	0,67
	В прямой кишке	1,12
Возраст	Ниже 60 лет	0,73
	Старше 60 лет	1,09
Структура опухоли	Однородная	0,74
	Неоднородная	1,05

При лечении больных КРР с первоначально резектабельными метастазами в печени, включение таргетных препаратов в схемы традиционной химиотерапии заметно улучшает эффективность лечения этой категории пациентов. Наилучшие результаты показала схема лечения, включающая предоперационную химиотерапию по схемам XELOX/FOLFOX4 + бевацизумаб, при этом таргетный препарат цетуксимаб показал меньшие результаты.

В исследованиях были выявлены наиболее значимые факторы, отражающие разницу в результатах 5-летней выживаемости больных КРР с метастатическим поражением печени. К этим факторам отнесены: наличие множественных метастазов в печени, размеры метастазов в печени более 3 см, билобарное метастатическое поражение, низко-дифференцированная опухоль, повышенный уровень РЭА, повышенный уровень СА 19-9, локализация опухоли в прямой кишке, возраст больных старше 60 лет и неоднородная структура опухоли. Для данной категории больных рекомендовано проведение терапии с использованием таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосенко Ф.А., Карпов И.В., Поляков А.В., и др. Сравнение различных методов молекулярно-генетического анализа соматических мутаций в гене KRAS при колоректальном раке // Вестник РАМН. 2012. №2. С.35–41.
2. Израильбекова К., Камышов С.В., Cabanillas M. Стратегические комбинации для предотвращения и преодоления резистентности к таргетной терапии в онкологии. Журнал теоретической и клинической медицины. 2020. №3. С.184-197.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение роли экстракорпоральной иммунофармакотерапии в снижении токсических эффектов химиолучевой терапии у пациентов с раком шейки матки. Евразийский онкологический журнал. 2015. Т.7. №4. С.28-34.
4. Камышов С.В. Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки. Вестник науки и образования. 2018. №6 (42). Т.2. С.57-61. doi: 10.20861/2304-2338-2018-127-007.
5. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В. Таргетная терапия в лечении больных метастатическим колоректальным раком// Журнал биомедицины и практики. 2022. Т.7. №4. С.140-143.
6. Пророков В.В., Власов О.А., Тупицын Н.Н. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака // Вопросы онкологии. 2014. Т.60. №2 (114). С.28-33.
7. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности гуморального статуса иммунитета у больных раком шейки матки // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. 2018. P.84-87.
8. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017. Vol.66. №4. P. 683-691.
9. Bassim J.A., Itrat M. Expanding Role of Bio Markers in Colo-Rectal Cancer (CRC). Int. J. Cell. Sci & Mol. biol. 2017. Vol.3. №1. P.555-605.
10. Niyozova S.K., Kamishov S.V., Balenkov O.Y. Studying the possibilities of individualization of targeted therapy tactics in colorectal cancer patients with metastatic liver lesion//American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2022. Vol.12. №11. P.1162-1165.

АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ФГБНУ МЕДИКО – ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИМЕНИ
АКАД.Н.П.БОЧАРОВА

Т Е З И С Ы

Второй е разийский форум по диагностике и лечению орфанных болезней «Содружество без границ», посвященный 80-летию Академии наук Республики Узбекистан и 70-летию со дня рождения академика Ариповой Т.У.

24-26 октября 2023 г.

Ташкент

ПОДХОДЫ К ПРОВОДИМЫМ НАУЧНЫМ МЕДИЦИНСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Абдихакимов А.Н., Хабибулаев Ш.З., Исмаилова А.А.
Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии МЗ РУз

Цель исследования. Проведение рандомизированных исследований, позволяющих направить их на диагностику и лечение наиболее распространенных патологий.

Актуальность. В свете последних достижений статистических исследований оказалось, что достоверность результатов научных исследований, проведенных по общепринятой методике, вызывает сомнение, а главную роль в этом играет субъективный фактор исследования, т.е. сам исследователь (врач) или пациент. Зачастую, полученные результаты лечения не отражают истинного положения дел и чаще всего соответствуют желанию врача или самого пациента улучшить их. Поэтому определить истинную роль и значимость какого-нибудь нового метода лечения или диагностики определенной патологии в комплексе существующих методов не представляется возможным. В связи с этим целью исследования явилось: изучение необходимости проведения рандомизированных исследований, направленных на диагностику и лечение наиболее распространенных патологий.

Результаты. Для проведения контролируемых рандомизированных исследований необходимо наличие специальных компьютерных программ, которые осуществляют случайный выбор необходимого действия индивидуально для каждого пациента или группы больных. Проведение рандомизированного исследования позволит узбекской медицине выйти на новый этап статистических изысканий и разработать достоверные и самобытные стандарты лечения больных. Полученные результаты будут соответствовать всем международным стандартам и требованиям, предъявляемым к такого рода исследованиям, и позволят перейти к разработке стандартов лечения любой патологии.

Любой новый метод или схема лечения злокачественных опухолей, внедряемый в практику Узбекского здравоохранения, должен быть основан на данных доказательной медицины. Протоколы и стандарты лечения и обследования, внедренные в практику здравоохранения на основании общепринятого мнения или заимствованные из протоколов других стран необходимо подвергать критике, учитывая национальные и традиционные особенности течения злокачественных новообразований.

ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА. ШКАЛА ВЫБОРА МЕТОДА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ С ОЦЕНКОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО РИСКА И ГОДИЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Абдуллаева С.Я.
Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Кардиологии

Введение. В настоящее время, спектр показаний к чрескожным коронарным вмешательствам все более расширяется, в связи с чем, многие больные, ранее направляемые на шунтирование коронарных артерий, выбирают ЧКВ, хотя КШ показывает хорошую промежуточную выживаемость [1-4], в то время как выбор ЧКВ у пожилых пациентов привлекателен малоинвазивным характером и низкой послеоперационной летальностью [5]. Однако, лучший вариант для пациентов старшей возрастной группы, по-прежнему неизвестен.

Цель. Данная шкала разработана в помощь врачу, в выборе метода реваскуляризации, у пожилых пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, с оценкой периоперационного риска и годичным прогнозом.

Материалы и методы. Начальная проверка шкалы была проведена посредством ретроспективного применения у 254 пожилых пациентов, находившихся под наблюдением в РСНПМЦК.

Результаты. Шкала включает в себя следующие показатели: возраст 65-75 лет, возраст 75-80 лет, возраст 80 лет и старше, ИМ в течение предшествующих 6 мес., ИМ более 6 мес в анамнезе, стенокардия напряжения ФК III, стенокардия напряжения ФК IV, отек легких в течение предшествующей недели, отек легких в

анамнезе в любое время, ЖЭ IVA класс по Lown и выше, сахарный диабет, гликированный гемоглобин более 8,7%, Скорость клубочковой фильтрации менее 60мл/мин/1,73м2, повышенные маркеры воспаления (СРБ более 7,9 г/л /СОЭ более 15 мм/ч), низкая приверженность к терапии (менее 3 баллов по шкале Мориски-Грин, SDNN менее 60 мс. Набранные баллы интерпретируются следующим образом: до 15 баллов – риск развития периоперационных осложнений составляет 15%, 23-30 – 30%, более 30 – 60%, более 65 баллов – 80%. Соответственно, при риске менее 60% рекомендовано аортокоронарное шунтирование, 60-80% - чрезкожное коронарное вмешательство, а при риске более 80% рекомендована оптимальная медикаментозная терапия.

Дисперсионный анализ показал, что высокий уровень баллов, полученных при оценке с применением калькулятора, являлся независимым предиктором тяжелых сердечно-сосудистых событий, вплоть до летального исхода. (p = 0,001).

Далее, для оценки порогового значения, влияющего на чувствительность и специфичность теста была подсчитана площадь под ROC-кривой (Area Under The ROC Curve. Теоретически AUC варьирует в диапазоне от 0 до 1,0, причем, чем выше этот показатель, тем качественнее модель [6,7]. В данном случае AUC составила 0,704, что указывает на хорошую эффективность этой модели

Заключение. Данный калькулятор, предназначен для применения у пожилых пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, имеющими средний балл по шкале SYNTAX (23-32 балла), что позволяет направить больного как на ЧКВ, так и АКШ. Оценка клинического состояния больного, включающая и такой показатель как вариабельность сердечного ритма, позволяет лучше оценить резерв организма. Включение в шкалу приверженности к терапии, позволяет также оценить и отдаленные исходы после вмешательства, так как высокий комплаенс играет значимую роль в восстановлении организма и поддержании стабильности течения ишемической болезни сердца.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNFA RS1800629 И СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Азизова З.Ш., Рузибакиева М.Р., Мусаходжаева Д.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Варианты генов иммунной системы формируют уникальный для данного человека иммуногенетический профиль и ассоциированный с индивидуальными особенностями функционирования иммунной системы. В настоящем исследовании были проанализированы связи SNP генов цитокинов на развитие первичного бесплодия, ассоциированного с СПКЯ у женщин узбекской национальности.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена TNFA rs1800629 среди женщин узбекской популяции с нарушенной фертильностью, ассоциированной с СПКЯ.

Ген TNFA локализуется в позиции 6p23-q12. Ген TNFA расположен в том же локусе, где закодированы молекулы главного комплекса гистосовместимости первого (HLA-A, -B, -C) и второго (HLA-DP, -DQ, -DR) классов. Промоторная область гена TNFA включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами: C-1031T, A-863C, T-857C, A-575G, A- 376G, A-308G, A-244G, A-238G. Однако наиболее значимыми считаются однонуклеотидные замены гуанина на аденин в позициях -308 и -238, которые вызывают изменения уровня продукции TNF-α. 308G/A полиморфизм показывает корреляцию с увеличением экспрессии TNFα на 20-40%.

В ходе молекулярно-генетического исследования было установлено, что достоверно чаще встречался среди женщин с СПКЯ носители генотипа GG 72,97% (54) полиморфного участка G-308A гена TNFA, также как и в контрольной группе 86,87% (172) ($\chi2$=7.402; p=0,0065). Сравнительная оценка распределения аллелей и генотипов исследуемого гена показала значимое увеличение частоты аллеля A и генотипа GA у женщин с СПКЯ 27,03% (20) по сравнению с аналогичным показателем у лиц в группе без данной патологии 13,13% (26) ($\chi2$=7.402; p=0,0065).

Носительство аллеля A полиморфного участка G-308A гена TNFA также предрасполагало к СПКЯ (OR=2,224), в то время как генотип GG (OR=0,408) проявлял протективные свойства в отношении развития заболевания. При исследовании полиморфизма, гомозиготный генотип по аллелю A в обеих группах вовсе не обнаруживался. Кроме того, была установлена положительная ассоциация генотипа GA (OR=2.45) полиморфизма TNFA rs1800629 с синдромом поликистозных яичников. Вероятно, наличие данного генотипа является

одним из факторов, предрасполагающих к развитию СПКЯ.

Таким образом, носительство аллеля А и гетерозиготного генотипа GA с относительно высоким уровнем риска говорит о явном предрасполагающем вкладе данного маркера в развитии СПКЯ.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА VEGFA RS2010963 ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ У ЖЕНЩИН УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Азизова З.Ш., Рузибакиева М.Р.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Варианты генов, присутствующих в системе иммунитета, способны формировать уникальный иммуногенетический профиль для каждого человека, который связан с индивидуальными особенностями работы иммунной системы.

Цель исследования изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма гена VEGFA rs2010963 среди женщин узбекской популяции с нарушенной фертильностью, ассоциированной с НГЭ.

Ген VEGF локализован на хромосоме 6p21.3 и состоит из восьми экзонов, разделенных 7 интронами, является очень полиморфным геном (около 140 вариантов), имеющих различные структурные варианты и образующих целое семейство белков. Данные по анализу полиморфизма VEGFA гена весьма малочисленны и фрагментарны. Экспрессия гена находится под влиянием полиморфизмов 2578C/A (rs699947), 1154G/A (rs1570360), -634G/C (rs2010963) промоторной области VEGFA. Аллели -2578C, -1154G и -634C связаны с повышением экспрессии VEGFA.

Анализ генотипов и аллелей полиморфизма -634G/C гена VEGFA среди лиц контрольной группы установил, что частота встречаемости аллеля С составила 27,89% (53), тогда как частота данной аллели у женщин с нарушенной фертильностью, ассоциированной с НГЭ составила 48,15% (52), также выявлено, что аллель G у фертильных лиц составила – 72,11% (137), а у женщин с НГЭ – 51,85% (56) ($\chi2$=12.378; p=0,0004;). Анализ распределения генотипов данного полиморфизма выявил, что достоверно наибольший процент женщин с НГЭ являлись носителями гомозиготного мутантного генотипа CC – 25,93% (14), тогда как в контрольной группе он встречался у 12,63% (12) ($\chi2$=4,224; p=0,039). Также было установлено, что частота гетерозиготного генотипа CG преобладала в группе женщин с нарушенной фертильностью - 44,44% (24), в контроле - 30,53% (29) ($\chi2$=2.91; p=0,088). Следует отметить, что наибольший процент женщин с гомозиготным генотипом GG, был зафиксирован в контрольной группе - 56,84% (54), а у женщин с НГЭ – 29,63% (16) случаев соответственно ($\chi2$=10.236; p=0,0015).

Из чего следует, что результаты расчета относительного риска (OR) установили, что носительство аллеля G (OR=0,417) и генотипа GG (OR=0,32) обуславливает протективный эффект в отношении болезни, а носительство аллеля C (OR =2.4) и генотипа CC (OR =2.421) полиморфизма -634G/C гена VEGFA предрасполагает к развитию НГЭ.

Результаты исследования позволяют нам лучше понять, как генетические факторы могут влиять на развитие НГЭ и ассоциированные с ним проблемы, такие как бесплодие. Понимание этих связей может помочь в более эффективном прогнозировании, диагностике и лечении НГЭ у женщин этой этнической группы.

ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

Алиев Б.А., Абдуллаева В.К., Файзуллаева Н.Я.
Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Большое влияние на фертильность и, соответственно, на результат лечения бесплодия имеет психическое состояние пациентов и, в большей степени, их психологические и психоэмоциональные особенности. В связи

с этим, все большую актуальность приобретает проблема психоэмоциональных реакций не только у женщин, но и мужчин с бесплодием, что обусловлено как широкой распространенностью этих нарушений в популяции, так и недостаточной изученностью влияния психического здоровья на репродуктивную систему человека, что значительно повышает относительный риск развития бесплодия.

Целью исследования явилось изучение триггерных факторов психологического неблагополучия при мужском бесплодии.

Материал и методы исследования. В ходе исследования обследовано 102 мужчин с мужским бесплодием. Мужчины подвергались специальному урологическому обследованию. Верификация диагноза проводилась на основании жалоб, сбора анамнеза и осмотра специалистами, клинико-инструментальных методов исследования. Средняя длительность лечения бесплодия составила 6,9±2,1 лет. В работе применялись следующие психометрические методики: опросник личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина; госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); шкала оценки эмоционального тонуса. Характерологические особенности акцентуации характера определялись по опроснику К. Леонгарда (2003). Математическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью стандартных математических пакетов прикладных программ на персональном компьютере с определением средней, ее ошибки, критерия t Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На основании полученных результатов выявлено, что развитию психоэмоциональных реакций предшествовали разнообразные психогенно-травмирующие ситуации, анализ которых позволил выделить следующие типы психогенных факторов у инфертильных мужчин: отсутствие детей, лечение от бесплодия, смерть и/или болезни близких родственников, неустроенность личной жизни, неудовлетворённость во взаимоотношениях с супругой и/или ее родственниками, жизненные проблемы, проблема возраста.

В процессе обследования нами определены наиболее значимые факторы с точки зрения психогенного воздействия медицинского и немедицинского характера. Из психогенных факторов медицинского характера около половины мужчин выделили оперативные вмешательства, примерно 40,0% инструментальные методы исследования, а также гормональное лечение и даже процедуру взятия проб крови. Психогенными факторами немедицинского характера являлись длительность лечения бесплодия, возраст пациентов (старше 35 лет), проблемы в семейно-супружеских отношениях, неопределённость относительно успешного наступления и ожидание беременности у супруги.

Заключение. Проведённое исследование позволило прийти к заключению, что психогенные моменты выполняли роль триггерного фактора и оказывали отрицательное влияние на психологическое состояние обследованных мужчин, и, следовательно, исход лечения, что, с вою очередь, свидетельствует о необходимости включения психокоррекции в комплексную терапию мужского бесплодия различного генеза.

ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ МОБИЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УПРАВЛЕНИИ ЛЕЧЕБНЫМИ УЧРЕЖДЕНИЯМИ В ВЫСОКОГОРНЫХ И ОТДАЛЕННЫХ СЕЛЕНИЯХ (НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА АЗЕРБАЙДЖАНА)

Алиев А.В., Чобанов Р.Э., Сарваров А.Э., Дильмагамбетов Д.С., Сарварли Н.А., Наджаф-заде Г.Б., Сарварли Б.А.

[1]Кафедра Общественного Здоровья и Организации Здравоохранения, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

[2]Губинская Региональная Центральная Больница, ПЮЛ «ТАБИБ», Губа, Азербайджан

[3]Кафедра фтизиатрии, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Казахстан

[4]Медицинский факультет, Университет Дюздже, Дюздже, Турция

Мобильное здравоохранение охватывает услуги и информацию, предоставляемые посредством мобильных технологий, таких как мобильные телефоны или карманные компьютеры. В развивающихся странах мобильное здравоохранение развилось быстро в связи с высоким уровнем проникновения мобильных телефонов

и отсутствием другой современной инфраструктуры в сфере здравоохранения. В сельской местности остро ощущается нехватка квалифицированного медицинского персонала, основные медицинские услуги просто недоступны населению. В такой ситуации, к числу наиболее перспективных технологий относится мобильность.

В Губинском районе было зарегистрировано 25 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 12 больных состоявших на учете в высокогорных поселениях. Во вторую группу вошли 13 больных состоявших в учете в низменных поселениях района. С целью обслуживания больных было создано 10 DOT кабинетов. 6 из этих кабинетов было создано в высокогорных поселениях, а 4 в селениях в низменной части района. В 6 кабинетах первой группы было внедрена мобильная технология WhatsApp. Все 10 кабинетов были обеспечены всеми необходимыми противотуберкулезными препаратами. Больные приходили в эти кабинеты каждое утро и в присутствии медицинского персонала принимали дневную дозу препаратов. Курс лечения больных составлял 18-24 месяцев.

Больные первой группы каждый день принимали дневную дозу препаратов в кабинете, и во время всей процедуры снимались на видеокамеру смартфона медицинским персоналом кабинета. Данный видеофайл отправлялся через WhatsApp главному фтизиатру района. Видео-отчет предоставленный главному фтизиатру района архивировался.

В 4 кабинетах второй группы данная видео-отчетность внедрена не была.

В итоге полного курса лечения курс лечения завершили с положительным исходом 11 больных первой группы, и 7 больных второй группы. Указывая положительный исход курса лечения мы имеем ввиду полное абациллирование и улучшение рентгенологической картины.

Главной задачей внедрения видео-отчетности было организация стойкой приверженности больных к курсу химиотерапии.

DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH COVID-19

Akramova I.A.[1], Fayzullaeva N.Ya.[2], Nabieva U.P.[2], Raufov A.A.[2]
[1]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases,
[2]Institute of Immunology and Human Genomics

Relevance. In the course of a detailed analysis of the spectrum of clinical manifestations and immunopathological disorders in COVID-19, it became apparent that SARSCoV-2 infection is accompanied by the development of a wide range of extrapulmonary clinical and laboratory disorders, some of which are characteristic of IVRI and other human autoimmune and autoinflammatory diseases. Among the immunological parameters associated with various outcomes of coronavirus infection, the most informative areIL-6 andIL-17. IL-6 is involved in the implementation of the inflammatory process - stimulates the synthesis of proteins of the acute phase of inflammation and the immune response - stimulates the proliferation and differentiation of T and B lymphocytesIL-17A is the most studied representative of the group of multifunctional cytokines IL-17A. IL-17A plays an important role in the pathogenesis of a number of immune-mediated diseases and is an effector cytokine. Also, it plays a protective role in the infection of the mucous membranes of the respiratory tract by extracellular bacteria, fungi and viruses.

The aim of the study. Conducting studies to determine the level of IL-6 and IL-17A in patients with COVID - 19.

Materials and methods of research. We present data from our own studies on the study of clinical and immunological parameters in patients with COVID 19. The collection of material was carried out during 2021-2022. on the basis of the Zangiata Specialized Multidisciplinary Infectious Diseases Hospital of Block B. For immunological studies, 53 patients with COVID 19 with moderate (n=18) and severe (n=32) course were selected. To determine the content of IL-6 and IL-17A in the blood serum of the studied groups, a three-stage "sandwich" method was used - this is a kind of three-phase ELISA.

Research results. Elevated IL-6 values were observed in all forms of severity of the examined patients (severe 39.9±5.2; moderate 10.8±4.1 pg/ml). In the dynamics of the disease, both in severe and moderate forms, there is also a positive trend in the direction of the values of pro-inflammatory IL-6 (from 39.9 to 23.1pg/ml, respectively, and from 10.8 to 3.0 pg/ml, respectively).In the group of patients with a moderate course of the disease, at admission, the concentration of IL-17A was slightly higher than the control values, and at the end of the observation period, an unreliable increase was observed, and until the end of our observation period (28 days), this indicator remained slightly elevated.

In the group with a severe course of the disease, the level of IL-17A already at admission was significantly higher

than the control values by 4.4 times. And when it was re-examined at the end of the observation period, it increased even more and was 5.4 times higher than the control indicators.

Conclusion. Thus, the identified features in the dynamics of the level of IL-17A depending on the severity of the course of the disease confirm its significant contribution to the formation of the severity of the infectious process in COVID 19, as a result of synergistic interaction with IL-6, contributing to the persistence of the virus and protecting infected cells from apoptosis.

ИНДУЦИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ИНТЕРФЕРОНОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ «ИНФЛЮЦИД»

Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Петрова Т.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Актуальность проблемы. Известно, что система интерферонов является врожденной системой защиты клеток от инфекционных агентов, в том числе и вирусных, поэтому реагирует на инфекцию значительно быстрее, чем другие звенья иммунной системы. Поэтому, индукторы ИФН являются перспективной группой препаратов для профилактики и лечения массовых инфекционных заболеваний, вызываемых респираторными вирусами.

Цель исследования. Изучить действие лекарственного препарата «Инфлюцид» как индуктора интерферонов в исследованиях (in vitro).

Материал и методы исследования. Исследование проводилось (in vitro) на венозной крови 30 пациентов с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), пациенты в возрасте от 24 до 52 лет. Проведенные исследования были направлены на изучение механизма действия лекарственного препарата «Инфлюцид», который является индуктором интерферонов – альфа и гамма клетками иммунной системы. Для исследования интерферон-индуцирующей активности мононуклеаров под влиянием лекарственного препарата использовали иммуноферментные тест-системы.

Полученные результаты и их обсуждение. Лекарственный препарат «Инфлюцид» в норме не влияет на клетки врожденного и приобретенного иммунитета у практически здоровых лиц, что свидетельствует о поддержании гомеостаза иммунитета, тем самым, не раздражая и не вызывая активацию рецепторов иммунных клеток. У пациентов с ОРВИ выявлено незначительное повышение уровней интерферонов альфа и гамма в крови, что свидетельствует о физиологическом повышении интерферонов, оказывающих выраженное противовирусное и противовоспалительное действие. При воздействии препарата Инфлюцид и препарата, выбранного для сравнения индуктора интерферонов меглюмина акридонацетат наблюдается повышение продукции интерферонов альфа и гамма клетками врожденного и приобретенного иммунитета на фоне острого воспаления. Исследования, проведенные в лаборатории по изучению механизмов действия препаратов Инфлюцид и меглюмина акридонацетат показали, что под воздействием препарата Инфлюцид не наблюдается повышение ИФН-альфа, что является важным признаком сохранения защитных иммунных свойств организма, и тем самым, препарат не является иммуностимулятором, а наоборот обладает иммуномодулирующими свойствами. Анализ показал, что значительное повышение интерферона альфа может привести к иммуностимуляции иммунитета и вызвать картину цитокинового шторма, что клинически будет проявляться выраженным гриппоподобным синдромом и интоксикацией. Инфлюцид вызывает повышение в крови интерферона гамма почти в 2 раза, который обладает иммуномодулирующими свойствами и приводит к активации адаптивного или приобретенного иммунитета. Выработка интерферона гамма клетками иммунитета приводит к подавлению острой воспалительной реакции иммунитета, формированию защитных антител и клеток памяти. Следовательно, Инфлюцид не вызывает гиперстимуляцию иммунитета и не приводит к цитокиновому шторму за счет незначительной выработки интерферона альфа. Инфлюцид приводит к выработке интерферона гамма, который является иммуномодулирующим белком, основной задачей которого является завершение острого воспаления с дальнейшим иммунным ответом и на завершении с выработкой защитных антител. Принято считать, что интерферон альфа является стимулятором воспаления сам по своей природе, а интерферон гамма является антагонистом воспаления, который останавливает острый воспалительный процесс, приводит к его завершению и выработке защитных антител и клеток памяти. Инфлюцид является иммуномодулирующим препаратом, который физиологически поддерживает развернувшийся иммунный ответ. То есть естественным образом Инфлюцид поддерживает иммунный противовирусный и противовоспалительный ответ и не дает воспалительной реакции разыграться, которая не проявляется клинически цитокиновым штормом. Из лите-

ратуры известно, что дополнительная активация выработки эндогенных интерферонов может способствовать дополнительной продукции медиаторов воспаления, что удлиняет и усугубляет воспалительный процесс, что в свою очередь замедляет выздоровление.

ИММУННЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПИАРАЛЬЕ

Ахмеджанова З.И., Жанабаева Г.У., Ахмеджанов Р.И.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии

Псориаз является мультифакториальным, иммуноассоциированным заболеванием. При псориазе возникает дисбаланс иммунных реакций, что приводит к различным патологическими изменениям.

Цель исследования. Провести анализ изменения интерлейкинов у пациентов с псориазом, проживающих в Приаралье.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе Республиканского кожно-венерологического диспансера г. Нукуса. Проведено исследование 80 сывороток пациентов с псориазом методом ИФА («ВЕКТОР-BEST») на определение концентрации содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и IL-18. Средний возраст пациентов был 37,2±2,6 лет, Из них мужчины составили 52 % и женщины 48 % .

Результаты исследования. Выявлено, что среднее значение ФНО-α у в общей группе обследованных лиц превышало контрольные значения (1,2±0,1пг/мл) в 31 раз и составило 36,6 ± 1,2 пг/мл . Наибольшее повышение показателя ФНО-а в зависимости от клинической формы заболевания было у пациентов с ладонно-подошвенной формой псориаза (55±49,08), превышало в 46 раз. Содержание IL-18 в сыворотке крови пациентов, в 15 раз превышали данные контрольной группы ($p < 0,001$). Наибольшее повышение содержания IL-18 установлено при псориатической артропатии и составило -399,66±95,7 ($P<0,001$), что в 19 раз превышало контрольные значения.

Выводы. Установлено, что интерлейкины играют определенную роль в патогенезе псориаза и меняются в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической формы, что необходимо учитывать для определения тяжести течения и лечения псориаза.

АНАЛИЗ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ ПРОЖИВАЮЩИХ РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Жиемуратова Г. К., Ахмеджанова З.И., Камалов З.С., Ахмеджанов Р.И.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Негативное воздействие комплекса экстремальных климатогеографических, экологических факторов в регионе Приаралья на здоровье подрастающего поколения приобрело особую значимость.

Материалы и методы. Проведен анализ защитных неспецифических адаптационных реакций организма, оцениваемых с помощью гематологических и иммунологических показателей. Проведена сравнительная оценка лейкоцитарной формулы у обследованных детей. Были использованы сведения о количестве лейкоцитов, об относительном и абсолютном содержании в крови лимфоцитов и моноцитов. Анализ проводился с применением методики Л. Х. Гаркави и соавт. Обследованные дети были разделены на 4 группы, в зависимости от возраста.

Результаты. Установлено статистически значимое повышение значений количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов у обследуемых детей различных возрастных групп. По типу неспецифических адаптационных реакций отклонение показателей у детей II, III возрастных групп находились в пределах значений для II степени напряженности. Содержание лимфоцитов у детей различных групп: I, II, III и IV группах в среднем составили 40,42±2,19, что соответствовало IV степени напряженности.

Содержание моноцитов у детей в среднем составляло 4,53±0,43, что было ниже, чем минимальный диапазон отклонений.

Заключение. Анализ адаптационных реакций по лейкоцитарной формуле общего анализа крови у детей, проживающих в регионе Приаралья, выявил повышенную активацию адаптационной системы организма. Установлено, наибольшая степень напряженности неспецифических адаптационных реакций у детей II, III IV возрастных групп.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМОТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Жиемуратова Г.К., Ахмеджанова З.И., Маткаримова А.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН РУз,
Республиканский многопрофильный детский центр Республики Каракалпакстан, г. Нукус

В результате пан[illegible]мии COVID-19 возникла серьезная проблема, затрагивающая общественное и частное здравоохранение, нау[illegible]ные исследования и медицинское сообщество. Изначально считалось, что COVID-19 - это остро протекающая инфекция, которая полностью разрешается в течение 2-3 недель при легкой и средней степени тяжести. Однако с течением времени появляются все больше данных, указывающих на то, что клинические проявления могут продолжаться более 6 месяцев. Термин "постковидное состояние" (ПКС) был введен для описания этого состояния.

Цель данного исследования заключается в изучении и обосновании возможных патогенетических механизмов развития долгосрочных последствий коронавирусной инфекции как факторов риска у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование 112 пациентов (в возрасте от 18 до 45 лет) из Республики Каракалпакстан, которые перенесли COVID-19. Исследование включало сбор анамнеза, анализ клинических данных и проведение лабораторных исследований.

Диагностика COVID-19 основана на типичной клинической картине и лабораторном обнаружении и идентификации специфических фрагментов РНК SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей с использованием метода количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования показали, что спустя 2 месяца после выписки из стационара у пациентов было обнаружено статистически значимое увеличение уровня тромбина по сравнению с контрольной группой. Кроме того, плазменный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, а также уровни растворимого тромбомодулина в крови значительно повысились.

У 53-92% пациентов, перенесших COVID-19, была выявлена лимфопения, что является наиболее ярким показателем нарушения клеточного иммунитета и прогнозирования протекания COVID-19. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 также наблюдалось существенное снижение уровня CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Заключение. Различные симптомы, которые возникают у пациентов с постковидным состоянием, представляют серьезную проблему для здоровья. Взаимодействие между иммунной системой человека и патогенами определяет разнообразие клинических форм и вариантов протекания инфекционных заболеваний. Для лечения пациентов с необычным и длительным течением инфекционных заболеваний рекомендуется проведение селективной иммунокорригирующей терапии под контролем иммунологических показателей.

Необходимо провести дальнейшие исследования по патогенезу инфекции COVID-19 и постковидного состояния для улучшения возможностей диагностики, лечения и разработки программ и этапов реабилитации. Глубокие и продолжительные исследования, направленные на выявление последствий COVID-19, возможных факторов риска их развития, более четкое изучение патогенетических механизмов SARS-CoV-2, а также разработка методов лечения и реабилитации для улучшения физического и психологического здоровья выживших пациентов являются актуальными направлениями исследований.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРА РАННЕЙ АКТИВАЦИИ СД-38 – КАК МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ

Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев С.А., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Адылов Д.Г.
Шер Л.В., Акбаров У.С.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Известно, что флавоноиды растительного происхождения обладают широким спектром действия, которые проявляются противовирусной, противоспалительной и др. активностью.(Pei R, Liu X, Bolling B, 2019, .Pei R, Liu X, Bolling B, 2020.) Применяются они для лечения различных патологий, в том числе и вторичных иммунодефицитных состояний. Однако методов, определяющих имммунотропные свойства таких веществ не так много. Исходя из этого, целью исследования явилось разработка метода, позволяющего выявить иммунотропные свойства флавоноидов. В нашей работе был использован маркер ранней активации иммунокомпетентных клеток СД-38+, который раньше всех реагирует на антигенное воздействие и тем самым характеризует активацию или супрессию иммунных клеток. Объектом исследования послужил флавоноид, выделенный сотрудниками института биоорганической химии АН РУз из растения Сумах дубильный Rhus coriaria (Totum). Разработка представленного метода проводилась в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Для проведения исследований была использована венозная кровь 10 практически здоровых лиц и 15 больных с ОРВИ. Из венозной крови выделили лимфоциты на градиенте плотности «Гледол», затем клетки инкубировали с исследуемым веществом, в дозировке 100 мг и 250 мг на пробу. Внутренним контролем служили лимфоциты, инкубированные с добавлением физиологического раствора. Инкубировали в течение 1 часа при температуре 37 градусов. Затем проводили верификацию экспрессии CD38+ на лимфоцитах с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент», Москва. Россия. Результаты исследования показали, что в группе практически здоровых лиц экспрессия CD38+ в среднем составила 27,2±1,6%, что характеризует среднее значение экспрессии данного маркера на лимфоцитах, а также свидетельствует об активации лимфоцитов в пределах нормы. В группе лиц с ОРВИ выявлено, что экспрессия CD38+ в среднем была в 1,3 раза выше, что свидетельствует о напряжении клеточного звена иммунитета на фоне острой вирусной инфекции. При воздействии исследуемого вещества в различных дозах на иммунные клетки практически здоровых лиц, достоверных изменений не выявлено. Полученные результаты согласуются с данными литературы, где показано, что изменения со стороны клеточных факторов иммунитета в группе практически здоровых лиц под воздействием иммунотропных лекарственных веществ не наблюдается, что еще раз свидетельствует о том, что в норме иммунотропные лекарственные вещества не стимулируют экспрессию ранних маркеров активации на лимфоцитах. Наши результаты показали, что исследуемый препарат в различных дозах не влияет на экспрессию CD38+ на иммунных клетках в группе практически здоровых лиц. Дальнейшей анализ полученных результатов свидетельствует о том, что значения CD38+ после инкубации лимфоцитов больных с веществом в различных дозах достоверно не различались. Наблюдалась тенденция к снижению экспрессии данного активационного маркера, что свидетельствует о способности изученных лекарственных веществ подавлять выраженную активацию рецепторов на клеточных мембранах иммунных клеток. Наиболее сниженная экспрессия CD38+ наблюдалась под влиянием вещества с использованием дозы 250 мг. Следовательно, применяя разработанный нами метод, с использованием маркера ранней активации СД-38+, может быть использован для определения иммунотропной активности флавоноидов растительного происхождения.

РАЗВИТИЕ ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В СЫРЬДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ РУЗ

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С.^, Арипова Т.У.*, Исмаилова Э.Н.^,
Исмаилова А.А.*, Собиров Д.Р.&
Гулистанский государственный университет,
Институт иммунологии и геномики человека АН РеУз*,
Международный Центр Молекулярной аллергологии Министерства
Инновационного развития Республики Узбекистан^,
Национальный детский медицинский центр &

В настоящее время хорошо известно, что одной из наиболее актуальных проблем педиатрии становятся аллергические заболевания. Это связано с их высокой распространенностью среди детского населения. В Узбекистане, аллергические заболевания среди детей занимают особое место и характеризуются высоким уровнем их распространенности. По результатам эпидемиологических исследований в среднем около 10% населения земного шара страдают различными формами аллергической патологии и в дальнейшем ожидается только рост числа этих заболеваний. В связи с этим целью исследования явилось: изучение возможностей и перспектив в развитии детской аллергологической службы в Сырдарьинской области.

Материал и методы исследования. Для оценки изучения эпидемиологии АЗ среди детского населения с целью проведения профилактических мероприятий использовано анкетирование симптомов астмы и ринита в возрасте 7-8 и 13-14 лет согласно данным вопросника ISAAC. Всего 283 623 детского населения в возрасте от 0 до 18 лет. И всем школам области были розданы вопросники ИСААК для анкетирования и выявления детей с симптомами респираторных аллергических заболеваний. В опросе участвовали дети 1-х и 8-х классов.

Полученные результаты исследования и их обсуждение. Согласно полученным данным отмечается рост АЗ, именно в возрасте от 0 до 14 лет. В Сырьдарьинской области по городам и районам самая высокая встречаемость по бронхиальной астме наблюдается в г. Гулистане 18,9%, а самая низкая в районе Гулистан 2,9%. Поллиноз чаще встречается в г. Гулистан 44,57%, а самая низкая в Сардоба районе 2,17%, и не зафиксирована в Сайхуноботе. Что касается аллергического ринита, то АР чаще выявлен в г. Янгиер 24,17%, и самый низкий процент в г. Ширин 1,25%. Следовательно, по данным вопросника ISAAC симптомы АЗ, таких как БА и АР выявлены у 46,97% детей, так 45,81% среди первоклассников и 49,18% среди восьмиклассников.

Выводы. Необходимо расширение эпидемиологических исследований согласно вопроснику ИСААК. Выявлена тенденция к росту распространенности аллергических заболеваний, особенно среди детского населения в возрасте 13-14 лет. Необходимо улучшение специализированной медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями с возможностью проведения молекулярных исследований. Перспективы развития детской аллергологической службы связаны с активным внедрением технологий для проведения молекулярных исследований согласно клиническим исследованиям.

ВРОЖДЕННЫЕ ОШИБКИ ИММУНИТЕТА ПО ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ (по данным литературы)

Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Искандаров Ш.Т., *Каландарова А.Н.,
*Жиемуратова Г.К., Хабибулаев Ш.З., Адылов Д.Г., Убайдуллаев С.А., Петрова Т.А.,
Рахимджанов А.А., Розумбетов Р.Ж., Касимова М.С., Акбаров У.С., Шер Л.В.,
Ильчибаева А.Б., Алимова Д.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
*Нукусский филиал Института иммунологии и геномики человека АН РУз

Цель исследования. Проведение анализа и изучение литературных данных о наиболее характерных и распространенных органоспецифических клинических проявлениях врожденных ошибок иммунитета (ВОИ), позволяющих выявить пациентов с врожденными иммунодефицитами.

Результаты и их обсуждение. К настоящему времени накопилось много обширных сведений и опыта в области диагностики клинических проявлений ВОИ. Однако, до сих пор гетерогенные проявления ВОИ представляют собой диагностические проблемы для многих врачей. В связи с этим данная проблема остается весьма актуальной. Ранняя диагностика в данном случае является практически необходимым элементом сохранения и улучшения качества жизни пациентов с ВОИ. Более того, возможность классификации этих расстройств по вовлеченным органам и рассмотрение всех проявлений заболевания в каждом органе может привести к лучшему пониманию заболеваний, связанных с ВОИ. Врожденные ошибки иммунитета (ВОИ) включают в себя группу более 450 генетических иммунологических нарушений, которые приводят к измененному функционированию иммунитета и развитию осложнений заболеваний. Известно, что дефекты иммунной системы делятся на две основные категории: первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные). Врожденный или первичный иммунодефицит характеризуется повышенной восприимчивостью к различным рецидивирующим инфекциям, заболеваемостью злокачественными новообразованиями, аутоиммунными, атопическими и лимфопролиферативными патологиямий. Так, установлено, что клинические проявления могут варьировать от бессимптомных (выявляемых при скрининге новорожденных или семейных генетических тестов) до тяжелых иммунологических дефектов, вовлекающих в патологический процесс неиммунные органы. Согласно данным литературы, наиболее частыми клиническими проявлениями ВОИ являются дыхательные или респираторные расстройства. Из них выделяют общие и необычные симптомы заболевания. Следует отметить, что такое разделение характерно для большинства органоспецифических проявлений. Так, к общим дыхательным органоспецифическим проявлениям ВОИ относится атопия, которая является характерным признаком селективного дефицита иммуноглобулина А, общего вариабельного иммунодефицита и доминантно-негативного дефекта.

Наряду с этим, бронхиальная астма зачастую может являться маркером врожденного иммунодефицита и применяться в диагностике таких нозологий, как Гипоплазия хряща и волос, а также и селективного дефицита IgM. Хронический кашель, бронхит и плеврит являются патогномоничными признаками ОВИНа, Х-сцепленной агаммаглобулинемии. Бронхоэктазы часто встречаются при первичном дефиците антител, дефиците подкласса, дефектах презентации антигена, хронической гранулематозной болезни, муковисцидозе, первичной цилиарной дискинезии и др. К необычным респираторным клиническим проявлениям ВОИ относят иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких при недостатке антител, цитотоксическом Т-лимфоцитарном антигене 4, гаплонедостаточности и дефиците липополисахарид-чувствительного. Лимфоидный интерстициальный пневмонии выявляют у пациентов с ОВИН. Гранулематозно-лимфоцитарное заболевание легких представляет собой мультисистемное заболевание, наблюдаемое в основном при нарушении Т-клеток и ОВИНе . Патологические симптомы ВОИ со стороны ЛОР органов, которые встречаются также часто, как и респираторные. К общим проявлениям ВОИ относятся потеря слуха, которая часто диагностируется у пациентов с синдромом Кабуки. Согласно данным литературы, наиболее частыми клиническими проявлениями ВОИ являются дыхательные или респираторные расстройства. Из них выделяют общие и необычные симптомы заболевания. Следует отметить, что такое разделение характерно для большинства органоспецифических проявлений. Так, к общим дыхательным органоспецифическим проявлениям ВОИ относится атопия, которая является характерным признаком селективного дефицита иммуноглобулина А, общего вариабельного иммунодефицита и доминантно-негативного дефекта. Наряду с этим, бронхиальная астма зачастую может являться маркером врожденного иммунодефицита. Очень много ревматологических проявлений, к которым относят артрит. К общим клиническим проявлениям заболевания почек при ВОИ относится и гломерулонефрит. Несмотря на известные признаки ВОИ, проблема выявления и настороженности педиатрической службы остается весьма актуальной. Ранняя диагностика в данном случае является практически необходимым элементом сохранения и улучшения качества жизни пациентов с ВОИ. Более того, возможность классификации этих расстройств по вовлеченным органам и рассмотрение всех проявлений заболевания в каждом органе может привести к лучшему пониманию заболеваний, связанных с ВОИ.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Камалов З.С.[1], Акрамходжаева Д.Ш.[2], Камалов Н.З.[3]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Республиканский специализированный научно практический центр, нефрологии и трансплантации почки (РСНПЦН и ТП),
[3]Национальный детский медицинский центр

Актуальность. Почечная недостаточность — состояние, при котором одна или обе почки не могут в полном объеме выполнять свои функции. Это происходит в результате какого-либо заболевания, когда почки перестают полноценно фильтровать кровь. Вещества, которые должны выводиться из организма, попадают обратно в кровоток. Исследования цитокинов Th1 и Th2 типа имеют важное значение для оценки степени повреждения почек и прогрессирование заболевания, его перехода в хроническую форму. Изучение изменений (нарушений) баланса цитокинов может иметь большое значение для ранней и точной диагностики нефропатий, для оптимизации лечения этих патологических процессов.

Цель исследования. Провести анализ содержания про- и противовоспалительных цитокинов у лиц с острой почечной недостаточностью (ОПН).

Материал и методы. Всего обследовано 12 больных, в возрасте 45-60 лет, с острой почечной недостаточностью с различн й этиологией (после гломерулонефрита, сахарного диабета, гипертонической болезни). Группу контроля сост вили 20 здоровых лиц сопоставимого возраста.

Все клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования и клинические наблюдения за больными проводили в Республиканском специализированном научно практическом центре нефрологии и трансплантации почки (РСНПЦН и ТП). Иммунологические исследования у обследованных больных проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Содержание (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система АО «ВЕКТОР-БЕСТ» - Россия, Новосибирск). Статистическая обработка материала проведена с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий изученных показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

Результаты. Установлено, что у больных с ОПН при поступлении в клинику обнаружены значительные изменения изученных параметров иммунной системы по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц. У больных с ОПН происходит значительный дисбаланс продукции провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 повышаются соответственно в 15,8; в 6,5; в 12,3 и в 6,9 раза; ИНФ-γ имеет тенденцию к снижению, а ИФН-α – тенденция к повышению) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10 повышаются в 3,7 и в 4,9 раза соответственно) цитокинов.

Выводы. Таким образом, полученные данные показывают, что у больных с острой почечной недостаточностью при поступлении резко возрастает продукция про- и противоспалительных цитокинов.

FEATURES OF INTERLEUKINS IN THE BLOOD SERUM OF HIV-POSITIVE CHILDREN

Karimov D.A., Akhmedzhanova Z.I., Urunova D.M.
Tashkent State Dental Institute,
Institute of Human Immunology and Genomics of AS RUz,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology of Microbiology of Infectious and Parasitic Diseases

One known factor necessary for directing CD4+ T helper 1 cells towards the appropriate immune response is the cytokines produced by cells of the innate immune system.

The aim of this study is to study peculiarities of cytokines IL-4, IL-18, IFN- γ and TNF-α between HIV-positive and HIV-negative children.

Methods. A total of 77 subjects were randomly recruited for this study, which consists of 69 HIV infected indi-

viduals and 8 HIV negative control individuals. The recruitment and study was carried out at the Republican AIDS Centre of Uzbekistan. IL-4, IL-18, TNF-α and INF-γ cytokines were determined by ELISA Kit (Vector Best, Russian Federation). MS Excel statistical package version 2010 was used in data analysis. Significant levels were considered at $P < 0.05$.

Results. The average concentration of IL-18 in the groups of participants with and without HIV was 301.20 pg/ml and 165.25 pg/ml, respectively. The level of IL-18 in the blood plasma of patients with HIV was significantly higher than that of participants with negative HIV status (p=0.0002). The average IFN-γ content was 54.72 pg/ml and 12.07 pg/ml, respectively. The concentration of IFN-γ in the main group was statistically significantly higher than in the control group (p=0.00001). The concentration of TNF-α in the blood plasma of patients in the main group (M=19.45 pg/ml) was significantly higher than that in the group of HIV-negative participants (M=9.99 pg/ml) (p=0.00001). There was no statistically significant difference between the IL-4 values in the groups (p=0.1425).

Conclusion. The dynamics of rise and fall of cytokine levels during ART makes cytokines a good prognostic tool for monitoring their effectiveness.

НЕКОЛЛАГЕНОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Введение. Одним из заболеваний, влияющих на качество жизни и оказывающего серьезную экономическую нагрузку на общество, является остеоартрит (ОА). Медленное развитие ОА, характеризуется деформацией суставов, дегенерацией суставного хряща, склерозом субхондральной ткани, в более позднем периоде приводящее к образованию остеофитов, структурным нарушениям в костной ткани и, как следствие, к потере функции и инвалидности.

Актуальность исследования. У 80% населения старше 60 лет имеются рентгенологические признаки ОА и это составляет 303 миллиона человек во всем мире, что делает проблему своевременной диагностики ОА крайне актуальной. Исследования по этой теме за последние 20 лет привели к пониманию сложности и многофакторности дегенеративных и воспалительных процессов, а также поиску надежных биомаркеров ОА, которые удовлетворили бы клинические потребности.

Цели и задачи исследования. В нашей работе мы изучали молекулярные изменения тканей in vivo при индуцированном ОА коленного сустава с помощью неколлагеновых про-и противовоспалительных маркеров, таких как IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 и СРБ. Задачей исследования было определение показателей с наибольшим отклонением от нормы при различных способах индукции ОА, которые в дальнейшем могли бы послужить надежными биомаркерами заболевания. Уровень регуляции указанных цитокинов также сравнивался во взаимосвязи между собой и в динамике.

Материалы и методы. В исследование были включено 34 половозрелые самки белых беспородных крыс возрастом старше 2 лет, весом ≥ 250 грамм, разделенных на 4 группы, включая контроль. Длительность эксперимента составила 60 дней. Метод моделирования остеоартрита был прямым, инъекционным, с помощью однократного введения индуцирующих агентов непосредственно в суставную щель правого коленного сустава. Инъекции делались под общим наркозом в стерильных условиях и местной обработкой надколенной области. Уровень экспрессии биомаркеров методом ИФА определялся в сыворотке экспериментальных животных в начале, конце и на 4 неделе исследования. Забор крови осуществлялся из нижней хвостовой вены.

Результаты исследования. В нашем исследовании цитокины, секретируемые различными типами клеток, в том числе иммунными, имели повышенную регуляцию.

IL-1β – экспрессировался на очень высоком уровне при индуцированном ОА, характеризуя воспалительную реакцию, в которую вовлечены хондроциты, синовиальная оболочка и остеобласты. Провоспалительный интерлейкин IL-6, стимулирующий хемотаксис нейтрофилов, и, в свою очередь, индуцируемый IL-1β в хондроцитах был значительно повышен. Оба этих показателя имели выраженное отклонение в группе животных, где индуцирующими агентами были ферменты. TNF-α – провоспалительный цитокин, стимулирующий IL-6 и IL-8, оказался повышенным равномерно во всех группах исследования. Хемокин IL-8 был незначительно повышен, а СРБ, как и ожидалось, был многократно повышен во всех группах по сравнению с контролем.

Все измеряемые показатели наиболее отличались в группе животных, где индуцирующим ОА агентом был трипсин. Полученные нами результаты кореллируют с описанными в литературе данными.

Выводы. Высокий уровень цитокинов, в частности, гиперпродукция IL-1β и IL-6, свидетельствует о вовлечении клеточного звена иммунитета, приводящего к разрушению хрящевой ткани. Вероятнее всего, ухудшение общего состояния животных в эксперименте (анорексия, потеря веса, выпадение шерсти, вялость) также связаны с местным и системным воспалительным процессом, который запускается указанными белками.

Роль цитокинов в реакциях воспаления не является специфической лишь при ОА, тем не менее, их гиперпродукция свидетельствует о катаболических и анаболических разрушениях, происходящих в суставах с синовиальной жидкостью. Контроль уровня интерлейкинов в сыворотке в качестве неколлагеновых биомаркеров является простым, не инвазивным способом мониторинга течения заболевания и может быть использован в доклинических исследованиях.

ЦИТОКИНОВЫЙ КАСКАД У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Садыкова Х.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой актуальную и серьезную проблему в современной акушерской практике и играет важную роль в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В соответствии с данными различных исследователей, частота возникновения преэклампсии среди беременных женщин в нашей стране варьирует от 8% до 20% и не наблюдается тенденции к снижению этой частоты. Исследования показывают, что патогенез преэклампсии связан с развитием синдрома системного воспалительного ответа, нарушениями в иммунной системе и дисбалансом регуляции цитокинов.

Целью исследования явилось изучение провоспалительных (IL-1β, IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов у женщин с преэклампсией различной степени тяжести.

Обследовано 69 беременных женщин с ПЭ в возрасте от 24 до 36 лет. Из них у 47 –легкая степень ПЭ и у 22 женщин- тяжелая степень. 23 женщин с физиологически протекающей беременностью составили контрольную группу. Изучали уровни про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-8 и IL-4) в сыворотке крови методом ИФА.

У беременных с ПЭ легкой степени при поступлении в стационар в сыворотке крови выявлено повышение уровня IL-1β в 1,3 раза (244,6±19,7 пкг/мл, против 185,3±18,9 пкг/мл, $p < 0,05$), IL-8 – в 7 раза (138,4±9,7 пкг/мл, против 19,5± 1,7 пкг/мл, $p < 0,001$) и снижение уровня IL-4 в 2 раза (67,5±6,8 пкг/мл против 140,6±12,6 пкг/мл, $p < 0,01$). А у беременных женщин с ПЭ тяжелой степени эти изменения синтеза цитокинов были более выраженными (IL-1β – 280,5±21,3 пкг/мл, IL-8 – 224,7±17,2 пкг/мл, IL-4 – 33,2±2,3 пкг/мл) ($p < 0,01$-$0,001$).

Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов в случае осложненной беременности указывает на активацию гуморальной (гормональной) части иммунной системы. Это проявляется через высвобождение регуляторных молекул, которые участвуют в запуске воспалительных реакций, таких как IL-1β и IL-8. Эти изменения в первую очередь свидетельствуют о функциональном состоянии мононуклеарных фагоцитов. Настоящее исследование показывает, что поддержание динамического баланса в системе цитокинов играет ключевую роль в нормальном развитии беременности. Процесс изменения уровня цитокинов во время некомплицированной беременности представляет собой важную составляющую адаптационной реакции организма беременной женщины. Цитокины типа Th2 способствуют нормальной дифференцировке трофобласта и его успешной инвазии, что в конечном итоге поддерживает нормальное продолжение беременности. В то время как переключение на синтез цитокинов типа Th1 и их усиленное производство могут привести к нарушениям дифференциации и инвазии трофобласта, что, в свою очередь, может вызвать развитие осложнений во время беременности.

ЦИТОКИНЫ-МАРКЕРЫ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Мусаходжаева Д.А., Жураева Д.М., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

Плацентарная недостаточность (ПН) представляет собой серьезную клиническую проблему, которая может повышать риск осложнений в перинатальном периоде и увеличивать смертность новорожденных. В 60% случаев ПН сопровождается формированием синдрома задержки роста плода. Частота возникновения плацентарной дисфункции варьирует от 20% до 50%, и она может зависеть от различных факторов, которые могут ухудшить ход беременности. Исследования показывают, что факторы роста, которые участвуют в процессах клеточного размножения и образования новых сосудов, играют ключевую роль в процессах имплантации плаценты и ее развитии. Целью исследования явилось изучение уровня ростовых факторов (VEGF-A и PlGF) у беременных женщин с плацентарной недостаточностью. Были обследованы 45 беременных женщин со сроком гестации 30-32 недели. Контрольную группу составили 25 женщин с физиологически протекающей беременностью. Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса проводилось ультразвуковое и доплерометрическое исследование кровотока. Определение сывороточного уровня ростовых факторов - VEGF-A и PlGF, проводили методом ИФА с использованием диагностических наборов «БиоХимМак» (РФ). В динамике физиологически протекающей беременности уровень VEGF A нарастал, составляя в 28–30 недель – 62,34 ± 8,2 пг/мл и в 33–38 недель – 176,3 ± 12,04 пг/мл. Нарастание уровня VEGF A при физиологической беременности свидетельствовало о вовлечении данного фактора роста в процесс развития сосудов плаценты: система плацентарных факторов роста, одним из которых является VEGF A, регулирует рост и функцию сосудов плаценты. В группе беременных с ПН в 33–38 недель отмечалась нарушение продукции VEGF A. Наблюдалось достоверное его снижение – 125,9 ± 11,3 пг/мл ($P<0,01$). Плацентарный фактор роста (PlGF) — гликопротеин, относится к семейству васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF). Во время беременности плацентарный фактор роста синтезируется, главным образом, в плаценте, и обеспечивает ангиогенез у растущего плода. Концентрация его при физиологически протекающей беременности увеличивается в 5 раз в сроках 33-38 недель (435,8 ± 16,7 пг/мл). У женщин с ПН уровень PlGF достоверно снизился относительно значений женщин с физиологически протекающей беременность, составляя в среднем 339,2 ± 13,5 пг/мл, ($P<0,05$).

Баланс между фактором роста сосудов (VEGF) и фактором роста плаценты (PlGF) в основном контролируется уровнем кислорода в плаценте. В третьем триместре нормальной беременности наблюдается постепенное снижение выработки VEGF, в то время как уровень PlGF достигает максимума на 28-30 неделях беременности. Это изменение баланса между VEGF и PlGF в течение беременности объясняет изменение процессов ангиогенеза в плаценте. Сначала происходит разветвление сосудов, что обеспечивает быстрый рост плаценты в начале беременности, а затем в третьем триместре происходит увеличение длины капилляров для образования терминальных ворсин. Снижение уровня ангиогенных факторов указывает на нарушения в сосудистой системе маточно-плацентарного комплекса. Серьезность этих изменений может варьировать и зависит от скорости развития дисбаланса и способности организмов матери и плода к компенсации. Понимание патологических процессов, связанных с ПН, помогает разработать стратегию для своевременной диагностики, адекватного лечения и выбора тактики управления беременностью у женщин с этим состоянием, с целью уменьшения риска для матери и новорожденного.

FEATURES OF GROWTH FACTOR CONTENT IN PLACENTAL INSUFFICIENCY

Musakhodjaeva D.A., Azizova Z.Sh., Rustamova N.B., Keldiyorova R.D.
Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

With the onset of pregnancy, structural and functional changes are observed in all life support systems of the pregnant woman's body, including the immune system. Placental insufficiency (PI) is a syndrome consisting of a complex

of disorders of the trophic, endocrine and metabolic functions of the placenta, leading to its inability to maintain adequate and sufficient exchange between the body of the mother and the fetus. Recent studies have proven the involvement of changes in the production of growth factors (GF) in the development of PI, since they are the main carriers of the mitogenic signal of cells and can stimulate or inhibit the growth of tissues, including blood vessels.

Based on the above, the purpose of this study was to study the characteristics of the content of growth factors in placental insufficiency in women.

Among the proteins of the VEGF family, the growth factor VEGF-A is the most potent proangiogenic protein and plays a key role in the regulation of angiogenesis. The growth factor VEGF-A in the vascular endothelium is responsible for two main processes: increased vascular permeability and proliferation of endothelial cells - both events are necessary for the successful development of the embryo.

In the dynamics of physiological pregnancy, the level of VEGF-A increased, amounting to 62.34 ± 8.2 pg/ml at 28–30 weeks and 176.3 ± 12.04 pg/ml at 33–38 weeks. An increase in the level of VEGF-A during physiological pregnancy indicated the involvement of this growth factor in the development of placental vessels: the system of placental growth factors, one of which is VEGF-A, regulates the growth and function of placental vessels. In the group of pregnant women with PI weeks, there was a violation of VEGF-A production at 28–30 weeks – 85.6 ± 7.41 pg/ml ($P<0.05$), at 33–38 there was a significant decrease – 125.9 ± 11 .3 pg/ml ($P<0.01$).

Placental growth factor (PlGF) is a glycoprotein that belongs to the family of vascular endothelial growth factors (VEGF). During pregnancy, placental growth factor is synthesized mainly in the placenta and provides angiogenesis in the growing fetus. Its concentration during physiological pregnancy at 28-30 weeks is 282.4 ± 8.77 pg/ml and at 33-38 weeks - 435.8 ± 16.7 pg/ml. In women with PI, the level of PlGF significantly decreased relative to the values of women with a phy iological pregnancy, amounting to 213.5 ± 5.45 pg/ml ($P < 0.001$) on average at 28–30 weeks, and 339.2 at 33–38 w eks ± 13.5 pg/ml ($P < 0.001$).

Our results indicate that a decrease in the level of proangiogenic factors indicates vascular disorders in the uteroplacental complex. The severity of these changes determines the depth of the lesion and the severity of PI, which will depend on the rate of development of the imbalance and the compensatory and adaptive capabilities of the fetus and the maternal body.

THE IMPORTANCE OF VITAMIN D DURING JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Sadikova A.M.[1], Ashurova D.T.[1], Fayzullaeva N.Ya.[2], Ruzibakiyeva M.R.[2]
[1]Tashkent Pediatric Medical Institute,
[2]Institute of Immunology and Human Genomics

Relevance. Currently, some researchers consider JRA not as a classic autoimmune disease, but as an autoinflammatory disease. With this disease, such formidable manifestations of the disease as carditis, interstitial lung damage and serositis often develop. In 1/2 of patients, chronic polyarthritis recurs (with or without systemic manifestations), osteochondral destruction of the joints progresses, and functional insufficiency develops. However, the mechanisms of disease development are not fully understood. The relationship of vitamin D deficiency with such pathological conditions as osteoporosis, osteomalacia, rickets is beyond doubt. Sufficient supply of vitamin D is undoubtedly important for the prevention of autoimmune diseases, and in particular, juvenile rheumatoid arthritis.

The aim of the study. To study clinical, laboratory and immunological parameters of children with JRA.

Materials and research methods. The study involved 45 children from 2021 to 2022. All patients underwent clinical, instrumental and immunological examinations at the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute in the Department of Cardiorheumatology. The data collected includes socio-demographic characteristics such as age groups, health characteristics of children.

Vitamin D levels were conducted at the Institute of Immunology and Human Genomics. Quantitative determination of the level of vitamin D in blood serum was measured by ELISA using the diagnostic test system EUROIMMUN 25-OH Vitamin D ELISA E150519BY (EUROIMMUN AG, Germany).

Subjects were classified on the basis of vitamin D levels of less than 5 ng/mL—extremely severe deficiency; 5 - 10 ng / ml - severe deficiency: 10 - 20 ng / ml deficiency, 20 - 30 ng / ml vitamin D intake close to optimal; 30 - 50 ng / ml is the optimal intake. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Research results: In the studied group, all children were tested for vitamin content in blood serum. Our data show that all children with JRA have a lack of vitamin D content. Severe deficiency is observed in 28.8% (n=13), deficiency

in 37.8% (n=17), deficiency was in 33.3 % (n=15) of children with JRA. Perhaps this is due to the long-term use of antibacterial, anti-inflammatory and glucocorticoid drugs, as well as the duration of the process.

When collecting anamnesis, it was revealed that 37 examined children were taking drugs containing vitamin D. ButUnfortunately, most children find it difficult to reach the recommended levels of vitamin D intake, even if they consume a healthy and balanced diet, as rich food sources of vitamin D are rare.

Conclusion: Thus, the above data indicate the need to prescribe vitamin D for children with JRA for a long time. Sufficient supply of vitamin D is undoubtedly important for the prevention of autoimmune diseases, and in particular, juvenile rheumatoid arthritis.

ИММУНОИНДУЦИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ РУТАНА

Салихов Ш.И.[1], Ощепкова Ю.И.[1], Убайдуллаев С.А.[2], Ильчибаева А.Б.[2], Исмаилова А.А.[2], Петрова Т.А.[2], Шер Л.В. [2],Касимова М. С.[2]
[1]Институт биоорганической химии АН РУз,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Препараты растительного происхождения нашли широкое применение в медицине в силу того, что они обладают разнонаправленным спектром действия, к которым относится высокая иммунобиологическая, противовирусная, противовоспалительная и др.активность. Кроме того, эти препараты малотоксичны и доступны К таким препаратом относится и Рутан, созданный сотрудниками института биоорганической химии АН РУз. Рутан – препарат растительного происхождения, полученный из сумаха дубильного Rhus coriaria (Totum), относящийся к классу эллаготанинов. Создан сотрудниками института биоорганической химии АН РУз. Рутан обладает высокой противовирусной активностью и действует на широкий спектр вирусов: В связи с возникает необходимость более детального изучения механизмов его действия.

Целю исследования явилось изучение иммуноиндуцирующих свойств Рутана

Материал и методы. .Исследования проведены на венозной крови больных ОРВИ и Ковид-19 (in vitro). Индуцирующую активность Рутана изучали по способности стимулировать или ингибировать систему интерферонов и цитокинов. Исследования проведены параллельно с известным препаратом «Кагоцел». В экспериментах использовали наборы для культивирования клеток крови «Вектор-Бест» Новосибирск, Россия. Интерфероны альфа и гамма определяли методом ИФВ с использованием наборов «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия.

Результаты. Индукция IFN-a не наблюдалось под влиянием Рутана в дозе 100 и 250 мг, что свидетельствует о том, что Рутан не обладает свойствами индуктора интерферонов. Отмечалась лишь незначительная тенденция к повышению IFN-у, что в данной ситуации рассматривается как противовирусный эффект благодаря незначительной стимуляции противовирусного иммунитета.

Продукция Ил-1 бетта под влиянием Рутана 100 мг была незначительно подавлена в 1,3 раза, Рутана 250 мг – в 1,9 раза, что еще раз доказывает не воспалительный, а противовоспалительный эффект Рутана, особенно в дозе 250 мг.

Рутан 100 мг не индуцировал выработку Ил-6, тем самым не вызывал активацию иммунных клеток, и вследствие этого, что весьма важно не вызывал цитокиновый шторм. Под воздействием Рутана 100 мг и 250 мг выработка Ил-6 была снижена в 2 раза.

Продукция Ил-10 под влиянием Рутана 100 мг была повышена в 1,3 раза, Рутана 250 мг – в 1,7 раз, что свидетельствует о противовоспалительных свойствах Рутана, особенно Рутана в дозе 250 мг.

Изучение индукции IFN-a под влиянием Рутана и Кагоцела показало, что оба лекарственных вещества не повлияли на выработку IFN-a клетками иммунной системы. Значения IFN-альфа во всех исследуемых группах была достоверно не различима. Индукция IFN-альфа во всех группах не выявлена.

Следовательно, Рутан и Кагоцел не обладают выраженными свойствами активации иммунной системы, в частности неспецифического звена иммунитета, не вызывая индукцию, то есть продукцию IFN-альфа. Степень воздействия на иммунную систему была практически однонаправленной, с немного различимым уровнем незначительной активации.

Выводы. Рутан не стимулирует выработку продукции иинтерфернов и также Ил-1 бетта и Ил-6, тем самым не вызывает гиперактивацию иммунной системы и «цитокиновый шторм». Ил-10 в эксперименте in vitro под влиянием Рутана подавляется, очевидно, оказывается противовоспалительный эффект.

СУРУНКАЛИ ГАЙМОРИТЛАР БИЛАН КАСАЛЛАНГАН КАТТА ЁШЛИ БЕМОРЛАР ҲУЖАЙРАВИЙ ИММУНИТЕТ КЎРСАТГИЧЛАРИНИ АНИҚЛАШНИНГ ТАШҲИСИЙ ҚИЙМАТИНИ БАҲОЛАШ

Таирова С.Ф.
Иммунология ва инсон геномикаси институти

Бугунги кунгда клиник иммунология патоген ва шартли патоген микроорганизмлар "таниб олиш" адекват ва самарали иммун жавобини шакиллантириш бўйича ўзининг потенциалини намоён қилмоқда, бу холат эса касаллик қўзғатувчини эламинация ва иммун хотира сақланиши билан амалга ошади. Иммун тизимининг туғма ва адаптив иммун жавоблари турли патогенлар таъсирида ўзгаришини ҳисобга олган ҳолда, ушбу қўзғатувчилар хар хил турларига иммун жавобнинг хусусиятлари тўғрисида маълумотлар жуда кам. Ушбу қўзғатувчиларнинг патогенлик даражаси вирулентлик омиллари ва массивлигига боғлиқ ҳолда иммун жавобини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқот мақсади - катта ёшли беморларда сурункали гайморитлар кечиш ва даволаш динамикасида улар қўзғатувчиларини аниқлашнинг ташҳисий қийматини баҳолаш усулини ишлаб чиқиш.

Материал ва усуллар. Мақсадни амалга ошириш учун жами 107 нафар сурункали йирингли гайморитлар ташисланган бемор лар тадқиқотларга жалб этилди. Барча беморларга кўрсатилган ташҳис клиник-инструментал ва лаборатор текширишлар асосида қўйилди, барча ташҳислар бактериологик текшириш натижалари асосида тасдиқланди. Патогенларни аниқлаш ва фарқлаш Бергейнинг тизимли бактериология қолланмасига мувофик амалга оширилди (Bergey's Manual Systematic Bacteriology). Олинган материални статистик қайта ишлаш биотиббиёт тадқиқотлар дастурлари ёрдамида «Pentium IV» процессорлари асосидаги шахсий компьютерда вариацион статистика усули билан амалга оширилди.

Тадкикот натижалари ва мухокама. Беморлардан олинган биологик ашёдан (йиринг) қуйидаги қўзғатувчилар ундириб олинди: P.aerugenosa (29,3), E.coli (19,6%), S.aureus (11,4), Klebsiella spp (11,4), S.viridans (10,2), S.epidermidis (10,2). Сурункали йирингли гайморитлар билан касалланган катта ёшли беморлар иммун тизимининг Т-бўғинини ўрганиш натижалари Т-лимфоцитлар ва улар регулятор субпопуляциялари нисбатан ва мутлоқ миқдорларида дисбаланс бўлганини кўрсатди. Ушбу дисбаланс СД3+-ҳужайраларнинг асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,09 мартага камайиши, СД4+--ҳужайраларининг 1,16 мартага пасайиши, СД8+-ҳужайраларининг 1,20 мартага ошиши, ИРИ нинг 1,38 мартага камайиши ҳамда СД38+-ҳужайраларининг 1,89 мартига ишонарли кўпайиши билан ифодаланган. Иккиламчи иммунодефицит ривожаланиши билан характерланади. Ушбу дисбаланс йирингли-яллиғланиш касалликлари учун характерли бўлиб, сурункали йирингли гайморитлар учун ўзига хос томони ИРИ нинг кескин 1,38 мартага камайиб, СД38+-ҳужайраларнинг 1,89 мартага ишонали равишда ошишидир.

Шундан келиб чиққан ҳолда ИРИ ва СД38+-ҳужайралари параметрларини ушбу патологияда аниқлаш зарур деб ҳисоблаган ҳолда уларни сурункали йирингли гайморитлар кечиш якуни истиқболини аниқлаш учун иммунологик мезонлар сифатида тавсия этилади.

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ У БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р.
Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

Проблема неходжкинских лимфом (НХЛ) несмотря на имеющиеся возможности лечения остается в Узбекистане весьма сложной и не совсем решенной. Данное заболевание представляют гетерогенную группу лимфопролиферативных злокачественных новообразований, которые наиболее часто встречаются в Азиатских регионах и имеют сложное течение.

В связи с этим, с целью улучшения диагностики, лечения и прогнозирования заболевания становится необходимым исследовать основные факторы адаптивного иммунитета у больных с НХЛ. Было обследова-

но 36 пациентов с НХЛ с использованием основных клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических методов исследования, включающих изучение клеточных и гуморальных параметров иммунной системы. Анализ полученных результатов у больных с НХЛ выявил выраженные изменения как в клеточном звене иммунитета, которые проявляются подавлением CD3+Т-лимфоцитов, CD4+Т-хелперов и снижением ИРИ, повышением числа CD8+Т-лимфоцитов, CD16+клеток. Обнаружены изменения и в гуморальном звене иммунитета, характеризиющиеся повышением сывороточных концентраций IgG и IgA. Следовательно, наблюдается активация гуморального звена иммунитета наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета. Таким образом, исходя из полученных результатов видно, что при длительном хроническом течении наблюдается выраженный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Причем, дисбаланс в клеточном звене иммунитета выражался в подавлении ИРИ за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов. Таким образом, полученные нами данные подтверждают глубокий Т-клеточный иммунодефицит на фоне проактивации В-клеточного (гуморального) иммунного ответа, который характеризует пролиферативный процесс. Полученные нами данные могут служит основанием для детальной диагностики и лечения НХЛ, и самое главное будут способствовать прогнозированию заболевания. Известно, что центральный патогенетический механизм представляет иммуносупрессию, особенно в отношении функции Т-клеток и потерю контроля над иммунным ответом при пролиферативных заболеваниях. Скорее всего хроническая антигенная стимуляция увеличивает пролиферацию В-клеток, что, в свою очередь, увеличивает вероятность случайной генетической ошибки, особенно связанной с перестройками генов иммуноглобулинов. Факторы, которые вызывают распространение, потенциально могут привести к большему количеству ошибок.

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р., *Исмаилова А.А.
Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан,
*Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Актуальность. В последние годы в мире разрабатываются разнообразные перспективные методы иммунотерапии для лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами. Главным среди этих достижений являются впечатляющие подходы к терапии, направленные против поверхностных антигенов лимфоцитов и вакцинация.

Цель исследования. Проанализировать и изучить мировые данные о возможностях применения иммунотерапии в виде монотерапии и комбинированной терапии. Проведен аналитический поиск, разбор и систематизация наиболее важных данных по иммунотерапии, которые сегодня в мире находятся в виде клинических разработок, но уже получены первичные успешные результаты лечения неходжкинских лимфом. Исследователи в области создания иммунотерапии в первую очередь сосредоточились на разработке антител, нацеленных на антигены, присутствующие в опухолях разных пациентов, что позволит более широко использовать эти препараты. Выбор подходящего целевого антигена играет важную роль в активности (в зависимости от механизма действия) и токсичности. Поскольку большинство лимфом (около 85-90%) имеют В-клеточное происхождение, антигены пан-В-клеток широко изучались в качестве потенциальных мишеней для терапии антителами. Сегодня иммунотерапия стала важной частью терапевтического арсенала лимфом и лейкемии. Известно, что моноклональные антитела были одобрены ВОЗ и широко используются либо отдельно, либо в сочетании с химиотерапией или другими биологическими агентами. Пассивные методы лечения с использованием различных популяций иммунных клеток находятся в стадии изучения и клинических испытаний. Однако, в настоящее время еще ни один метод активной иммунотерапии полностью не доказал свою эффективность в клинической практике, но несмотря на это предпринимаются интенсивные усилия по разработке эффективной иммунотерапии.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Турдыева Д.М., Хамдамов Б.З.
Бухарский Государственный медицинский институт

Цитокины традиционно являются предметом особого внимания со стороны исследователей, занимающихся проблемами иммунологии репродукции, что связано с их участием в осуществлении практически всех этапов гестационного процесса. Причем на протяжении беременности значимость тех или иных факторов изменяется, что обусловлено особенностями этапов формирования плаценты и изменением популяционного состава клеток-продуцентов цитокинов в динамике гестационного процесса. Целью исследования явилось изучение уровня про-и противовоспалительных цитокинов в динамике физиологически протекающей беременности.

Полученные нами данные свидетельствуют, что в первом триместре беременности продукция провоспалительных цитокинов - IL-1β возрастает. Так уровень IL-1β возрос в 7,8 раза против значений небеременных женщин (P<0,001). В процессе гестации уровень IL-1β оставался повышенным вплоть до предродового периода, P<0,001. Вполне вероятно, что усиление продукции цитокинов периферическими моноцитами отражает общий характер их активации, но не способствует развитию воспалительного ответа. Возможно, при беременности активированные периферические моноциты развивают реакции, в большей степени направленные на сдерживание воспаления.

Наступление беременности характеризуется практически одинаковым уровнем увеличения IL-6 (в 1,5 раза) в первом триместре беременности (P<0,01). Но в дальнейшем секреция этого цитокина в процессе гестации имел разнонаправленное значение. Так, уровень его уровень во втором триместре достоверно повышался относительно начального периода гестации - 78,2 ± 3,6 пкг/мл (P<0,05), а в третьем триместре значительно снизился, оставаясь, однако, повышенным относительно контрольных значений – 27,9 ± 2,5 пкг/мл, (P<0,05). IL-8 продуцируется различными типами клеток и играет неоднозначную роль при беременности, являясь с одной стороны провоспалительным, а с другой – защитным цитокином, обеспечивающим ангиогенез и защиту плацентарных оболочек. Было выявлено резкое повышение уровня этого цитокина с наступлением беременности - 104 ± 3,7 пкг/мл по сравнению с небеременными - 16,3 ± 1,9 пкг/мл, P<0,001. По-видимому, высокое содержание IL-8 связано не только с иммунокомпетентными клетками, а с другими продуцентами IL-8, такими как эндотелиоциты, фибробласты и др. С прогрессированием беременности уровень IL-8 в III триместре снизился до значений небеременных женщин (P<0,01). Цитокиновый профиль позволяет рассматривать его как активный барьер, обладающий иммуносупрессивными свойствами.

Таким образом, изменения в иммунной системе женщин, происходящие в течение беременности, направлены на обеспечение иммунологически бесконфликтного развития полуаллогенного плода. Развитие гестационного процесса сопровождается угнетением реактивности Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Беременность ведет к элиминации фетореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов. Вместе с тем, наблюдается усиление роли механизмов неспецифической резистентности, что, по-видимому, не только компенсирует недостаточность иммунологической реактивности, но и повышает эффективность очищения крови, в которой присутствуют избыточные концентрации иммунных комплексов. Во второй половине гестации начинает осуществляться перенос иммунных гуморальных факторов плоду, что позволяет обеспечить его защиту, как в период внутриутробного развития, так и в первые месяцы после рождения. Столь существенные изменения в значительной мере обусловлены появлением у беременной «нового» органа – плаценты. Синтезируемые плацентой и плодом белки и гормоны, выполняют ведущую роль в адаптации материнского организма к беременности.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО СЕПСИСА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Тухтаева У.Д.[1], Рахманкулова З.Ж.[1], Камалов З.С.[2]
[1]Ташкентский Педиатрический медицинский институт,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Актуальность. В структуре неонатальной заболеваемости и смертности среди недоношенных детей одно

из лидирующих мест занимает ранний сепсис. Клиническое течение сепсиса новорожденных с ранним началом характеризуется неспецифичностью и многообразием.

Цель исследования. Изучить особенности течения раннего неонатального сепсиса у недоношенных детей.

Материал и методы. Нами было обследовано 82 недоношенных новорожденных ребенка с ранним сепсисом, находящихся в ОПН ГКДБ №5. Проведены клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что ранний неонатальный сепсис неуточненной этиологии был диагностирован у 49 детей, что составило более половины – 59,7%, сепсис грамотрицательной этиологии выявлялся у 21 новорожденного ребенка – 25.6%, сепсис грамположительный был установлен у 12 детей – 14,6%. В подавляющем большинстве у 59 (72,1%) недоношенных новорожденных развивалась септицемия. Важно отметить, что у 23 (28,1%) недоношенных детей развивалась септикопиемия. Течение сепсиса у всех этих детей сопровождалось развитием менингоэнцефалита - 28,1%. Из общего числа этих детей у 9 (11,1%) была диагностирована врожденная прогрессирующая гидроцефалия. Всех этих недоношенных новорожденных постиг летальный исход. Из анамнеза было выяснено, что все эти новорожденные родились от матерей, перенесших в последнем триместре беременности COVID – 19.

У значительной части новорожденных детей - в 42,6 % (35) случаев, отмечались поражения ЦНС в виде гипоксически-ишемической энцефалопатии 2-3 степени. В клинической картине раннего неонатального сепсиса более, чем у трети новорожденных выявлялась двухсторонняя бронхопневмония – 27 (33,1%). В наших наблюдениях у 31 ребенка в 37,8% случаев выявлялись ателектазы легких. Следует отметить, что все эти дети родились с гестационным возрастом от 24 до 31 недели, и они длительное время находились на ИВЛ. Среди наблюдавшихся нами детей у 11 (13,4%) был выявлен врожденный кардит. Реактивный гепатит развился у 54 детей (66,1%), Более чем у трети детей развился парез кишечника – 29 (35,3%) и более чем у половины новорожденных, течение сепсиса осложнялось развитием НЭК - у 47 (57,3%).

Выводы. Течение раннего неонатального сепсиса у 1/3 недоношенных детей характеризуется развитием септицемии с менингоэнцефалитом, у подавляющего большинства – поражением ЦНС (81,8%), более чем у ½ детей – развитием реактивного гепатита и НЭК, более 1/3 - развитием пневмонии.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕГО СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА

Тухтаева У.Д.[1], Рахманкулова З.Ж.[1], Камалов З.С.[2]
[1]Ташкентский педиатрический медицинский институт,
[2]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Актуальность. Неонатальный сепсис остается одной из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных, особенно у недоношенных детей. В диагностике раннего неонатального сепсиса важное значение имеет своевременное выявление факторов риска.

Цель исследования. Изучить перинатальные факторы риска развития раннего неонатального сепсиса у новорожденных детей в зависимости от гестационного возраста.

Материалы и методы. Обследовано 129 новорожденных детей с ранним сепсисом, находящихся в ГКДБ №5. Все дети были разделены на две группы: 1-ю группу составили 82 недоношенных ребенка, во 2-ю группу вошли 47 доношенных новорожденных детей. Проведены клинико-анамнестические, лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования.

Результаты. Недоношенные дети родились со средней оценкой по шкале Апгар 4/6 баллов, средним гестационным возрастом 30,3±0,3 недели и средней массой тела 1358,3±35,3г. Доношенные новорожденные родились с оценкой по шкале Апгар в среднем 6/8 баллов, средним гестационным возрастом 38,7±0,2 и средней массой тела 3298,1±132,1г.

В акушерском анамнезе матерей обследованных новорожденных 1-й группы более, чем у половины женщин в 59,7% случаев выявлялась неразвивающаяся беременность, у 43,9% - были выкидыши. Более, чем у трети - 35,3% матерей в анамнезе выявлялись аборты, а в 26,8% случаев - смерть предыдущих детей. Во 2-й группе у матерей эти показатели также были высокими, однако, несколько ниже, чем в 1-й группе, соответственно: 40,4%; 36,1%; 21,3%; 19,1%. Течение беременности в 1-й группе у матерей в подавляющем большинстве осложнялось угрозой прерывания 74,3%, во 2-1 группе – у 61,7% женщин. Тяжелая преэклампсия в

1-й группе отмечалась в 63,4% случаев, во 2-й группе – в 53,2%. Характерно было, что у 86,5% матерей 1-й группы была лихорадка в последние 2 недели перед родами, а во 2-й группе у 63,8% женщин. В интранатальном периоде в 1-й группе у 53,6% матерей произошла преждевременная отслойка плаценты, во 2-й группе – у 17,1%. Безводный промежуток более 12 часов в 1-й группе наблюдался в 46,3% случаев, мутные околоплодные воды – в 74,3%, а во 2-й группе, соответственно – в 44,6% и 65,9%.

Выводы. Выявленные акушерские и перинатальные факторы, связанные с матерью, повышают риск развития раннего неонатального сепсиса, что особенно выражено для недоношенных детей.

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СВЯЗАННЫЕ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И.
Республиканский специализированный научно практический медицинский центр эпидемиологии микробиологии инфекционных и паразитарных заболеваний, Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

В связи с прим(чением антиретровирусных препаратов (АРТ) ВИЧ инфекция перешла в разряд хронических инфекционных заболеваний. Однако на эффект проводимого лечения влияет много различных факторов. Один из которых сопутствующие заболевания, которые меняют общее состояние организма.

Материал и методы исследования: был проведен анализ структуры и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на диспансерном учете в республиканском центре по борьбе со СПИДом. Диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден методами ИФА и иммуноблота, При анализе учитывались стадии ВИЧ-инфекции, число CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка. Среди исследуемых пациентов мужчины составили -72%, женщины-28%. Большинство пациентов 93 % (40), находилось на 3 и 4 стадиях ВИЧ-инфекции.

Результаты. Проведенный анализ выявил, что у ВИЧ-инфицированных пациентов в большей степени – 37% наблюдалась ишимическая болезнь сердца. В меньшей степени выявлялась гипертоническая болезнь – в 25%., острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, недостаточность митрального клапана, недостаточность трикуспидального клапана был выявлен в равном количестве в 6,9% случаев, и лишь у 1 пациента установлен перикадит туберкулезной этиологии. Установлено, что наиболее частыми осложнениями были миокардиты – в 16,3%

Заключение. При ВИЧ-инфекции необходимо своевременно проводить скрининг для выявления факторов риска, проводить раннею диагностику и профилактику сердечно-сосудистой патологии. Важно при проведение лечения ССЗ у ВИЧ-инфицированных больных учитывать лекарственные взаимодействий с проводимой антиретровирусной терапией. Минимализировать количество препаратов необходимых при проведении лечения. Информировать родственников о необходимости контроля и психологической поддержки.

THE ROLE OF CFTR GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OVERLAP

Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A.
Institute of Immunology and Human Genomics

Relevance: Among genetically determined diseases, the clinical picture of which is determined by the defeat of the bronchi and lungs, a special place is occupied by cystic fibrosis (CF), characterized by an autosomal recessive type of inheritance. Cystic fibrosis is the most common hereditary disease caused by mutations in the CFTR gene, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. The CFTR protein, functioning as a cAMP-dependent channel, regulates the operation of other chloride and sodium channels, is involved in the conduction of water and ATP, and performs a number of other important functions. In this disease, the entire body is involved in the pathological process to

one degree or another, but to a greater extent, the respiratory organs. Bronchial asthma (BA) remains one of the global problems worldwide. Recently, there has been a global trend towards an increase in the incidence of bronchial asthma. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), despite modern advances in diagnosis and treatment, remains one of the most important health problems that causes significant economic and social damage every year.

The aim of the study: To study polymorphism of the CFTR gene in patients with severe forms of BA, COPD and combined BA + COPD

Materials and methods: Patients were selected among patients who received inpatient treatment at the Department of Pulmonology and Allergology of the Bukhara Regional Multidisciplinary Clinic in the period 2019-2020.

Of the 150 patients with BA and COPD examined by us, 45 people were selected for genetic studies (the mean age of the group was 32.2±6 years) with moderate to severe course of the disease. The control group consisted of 60 practically healthy volunteers.

In order to study the genetic contribution of the CFTR gene to the development of the above lung pathologies in patients, we analyzed the 8 most common CFTR gene mutations associated with CF. Genotyping was carried out by RT-PCR using reagents "DNA-technology" (Moscow, RF).

Results: The results of genotyping based on the "case-control" analysis method showed that among patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and combined forms of BA + COPD, heterozygous carriage of gene mutations was detectedCFTR_F508del/n, 3849+10kbC>T. In the other 6 mutations of the CFTR gene were not detected in more than one case. Mutation CFTR_F508del/n was detected in 6.67% (3 patients), 3849+10kbC>T in 2.22% (1 patient)

Our data correlate with the studies of other scientists (5), in which a population analysis of the CFTR gene showed that the CFTR_F508del polymorphism in exon 10 is of practical importance in many populations. Also, the (soft) mutation 3849+10kbC>T of the CFTR gene leading to disruption of splicing when replacing the nucleotide in intron 19 is of great practical importance for patients with severe forms of bronchopulmonary pathology. Because,with early diagnosis and timely initiated complex treatment and observation, the severity of respiratory damage depends.

Conclusions: Thus, the association of markers F508del, 3849+10kbC>T of the CFTR gene established in our studies confirms the data of various authors that in patients with severe chronic diseases of the respiratory tract and lungs (BA, COPD, BA+COPD)Recently, mutations in the CFTR gene have been increasingly found, especially the F508 deletion in the heterozygous state.

GENDER DIFFERENCES IN EATING BEHAVIOR OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA

Fayzullaeva K.R.
Tashkent Pediatric Medical Institute

Objective: to study the gender features of patients with digestive disorders found in the clinical picture of paranoid schizophrenia to improve medical and psychological care for this contingent of patients and to optimize the methods of psychotherapeutic intervention.

Materials and methods: 37 patients with paranoid schizophrenia who were inpatients in a psychiatric hospital were included in the study. Among them, there were 19 female patients and 18 male patients with eating disorders. From psychometric methods Calgary Scale, PANSS, EAT-40: Eating Attitudes Test were used. All patients received psychologically corrective work in the form of group sessions of art therapy.

Results: 65% of 37 examined patients were diagnosed with paranoid schizophrenia with continuous type of course F-20.00, 35% of examined patients were diagnosed with paranoid schizophrenia with episodic type of course F-20.01. In the examined group as a result of testing with the Calgary Scale, the presence of depressive disorders of various degrees of severity was revealed; more than half of the patients had moderate depression (55%), 36% had mild depression and 10% had severe depression. Gender peculiarities of digestive disorders in women were predominantly represented by a tendency to excessive overeating and formation of metabolic syndrome. In men, eating behavior disorders were most often manifested by refusal to eat, use of biologically active food supplements promoting weight loss, which led to decreased compliance and relapse of the endogenous process. The main method of psychotherapeutic intervention was art therapy using anti-stress coloring stencils "Food". Before art therapy, the level of severity of depressive symptomatology was established in all examined patients. The majority of male patients were happy to perform the tasks of the psychotherapist, mostly used bright warm colors during the art therapy. In contrast to men, female patients chose cold colors of the paint palette to paint pictures with food, motivating their choice by aversion

to food and lack of appetite. After group art therapy sessions, there was a significant decrease in the severity of depressive pathology and reduction of eating disorders. These studies allow to optimize the complex approach to therapy of digestive disorders in patients with paranoid schizophrenia, reduce the number of hospitalizations, prolong remission periods and prevent possible somatic complications.

Conclusions: thus, the results obtained in the study contribute to better planning of the delivery of pharmacotherapy in combination with psychotherapy. The used integrative methods of psychotherapy for patients with paranoid schizophrenia taking into account gender characteristics in psychiatric hospitals will help to optimize the rehabilitation of patients with restrictive eating behavior, reduce the number of hospitalizations and maximize the remission period.

CHANGES IN MEMBRANE MARKERS OF APOPTOSIS IN CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN

Hasanov A.[1], Nasrullayeva G.[2], Mammadova L.[1], Mammadova V.[2]
[1]AMU, II Department of Children's Diseases, Baku, Azerbaijan,
[2]AMU, Scientific-Research Laboratory of Immunology, Baku, Azerbaijan

Introduction. Co genital heart defects are one of the main problems of modern pediatric cardiology. This is due to the constant increas in the number of such patients. The main reason for the problem is the limitation of diagnostic possibilities of cardiac pathology in both perinatal and early postnatal period. The activation of the apoptosis process, which is one of the main mechanisms in the formation of the immune and cardiovascular system, has led to a significant increase in interest in this problem. For a long time, it was believed that apoptosis is not characteristic of highly differentiated tissues. Researches of recent years show that the process of apoptosis plays a certain role in the junction zone of atrioventricular or bulbar cushions, as well as in the valves of the pulmonary trunk and aorta.

Materials and methods. The aim of the study is to determine the activity of apoptosis in children with congenital heart defects. We examined 60 patients with congenital heart disease aged 5 days - 12 years, including 28 girls and 32 boys. Children with congenital heart defects were diagnosed on the basis of anamnestic, clinical and instrumental examination at the Surgery Clinic of Azerbaijan Medical University - AMU and the Republic Scientific Surgery Center. The laboratory tests waere carried out in the Immunology laboratory of University. Cell markers of immune system were determined by flow cytometry.

Results. In accordance with the examination the peripheral blood, membrane marker of apoptosis (CD95+) and markers of cellular immune indicators (CD3+, CD4+, CD+8, CD19+, CD15/56+), as well as TNF-α, an inflammatory cytokine, were determined in patients before cardiac surgery. The analysis of the immune parameters of congenital heart failure patients with various types of circulatory disorders showed that the increase of T-cells in 26% of cases. Also, the activity of apoptosis markers to varying degrees (CD95+ absolute number 285-2300/ml, norm 100-500/ml) was discovered. In all the patients of the study group, the TNF-α level was 4-8 times higher than in the control group and a statistically significant increase was observed.

Conclusion. Thus, it can be assumed that the activation of apoptosis is involved in the development of congenital heart defects in children.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ

Шерматова З.А.[1], Файзуллаева Н.Я.[2]
[1] Ташкентский педиатрический медицинский институт
[2] Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

Актуальность. Системная красная волчанка (СКВ) - системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Заболевание дебютирует в детском возрасте лишь в 10-20% случаев, но согласно результатам многочисленных

исследований, дебютировавшая в детстве СКВ, имеет тенденцию к более тяжелому течению: у детей чаще встречается поражение почек и ЦНС, быстрее возникают органные повреждения. Было доказано, что при СКВ происходит взаимодействие компонентов адаптивной иммунной системы с клетками и тканями организма, обусловленое дисрегуляцией аутореактивных В-клеток, в основе которой лежит нарушение иммунологической толерантности.

Цель исследования: изучить роль иммунологических маркеров в патогенезе развития системной красной волчанки у детей.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-иммуногенетическое обследование 55 больных детей в возрасте от 7 до 17 лет. Контрольную группу составят 20 практически здоровых детей того же возраста. Клинико-иммунологические исследование 55 больных детей с СКВ, которые проходили обследование в клинике Ташкентского педиатрического медицинского института МЗ РУз. Были проведены клинические, лабораторные и иммунологические исследования – определение белков острой фазы, системы комплемента, естественная киллерная активность. Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Excell – 2016, по методу Стьюдента.

Результаты исследования: Анализ клинико-анамнестических данных выявил острую воспалительную реакцию организма (90,3%), артралгии (97,1%), кардиореспираторные признаки (81,5%), неврологические нарушения (54,8%), дизурические явления (30,7%), а также специфический симптом СКВ – сыпь в форме бабочки у 98,6% детей. Из иммунологических маркеров уровень С-реактивного белка был достоверно повышен в основной группе в 2,6 раз по сравнению с группой контроля ($P \leq 0,05$). При изучении системы компонентов комплимента СС3 выявлена тенденция к снижению его концентрации в основной группе, а уровень СС4 был достоверно снижен в 3,7 раз по сравнению с группой контроля ($P \leq 0,05$). Киллерная активность (CD16+ лимфоциты) в основной группе детей с системной красной волчанкой была повышена, но этот показатель не был достоверным.

Выводы: Таким образом выявленный дисбаланс иммунологических маркеров - как первичное нарушение системы комплемента, активация киллерной активности, повышение концентрации белков острой фазы у части больных с СКВ объясняет ранний дебют, тяжесть клинических проявлений и рецидивирующее течение волчаночного процесса.

ЮБИЛЕИ

ЗАЛЯЛИЕВА МАРЬЯМ ВАЛИАХМЕДОВНА



15 октября 2023 года исполнилось 75 лет со дня рождения видного деятеля в области иммунологии в Узбекистане Залялиевой Марьям Валиахмедовны.

Доктор биологических наук, профессор Залялиева Марьям Валиахмедовна в 1973 году окончила Самаркандский государственный университет, работала в должности лаборанта на кафедре инфекционных болезней в Самаркандском медицинском институте. С 1975 по 1977 год она врач-бактериолог Самаркандской городской санитарно-эпидемиологической станции. В период 1977-1980 гг. – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Самаркандского медицинского института. С 1980 по 1993 год работала старшим научным сотрудником и руководителем отдела иммунологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Ташкентского государственного медицинского института. В период 1993-1997 гг. – старший научный сотрудник лаборатории иммунодиагностики Института иммунологии АН РУз. С 1997 по 2005 год работала Ученым секретарем Института иммунологии АН РУз. С 1997 года по настоящее время является заведующей лаборатории физиологии иммунитета Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Кандидатскую диссертацию на тему «Субпопуляции лимфоцитов с Fc-рецепторами к IgG и IgM в возрастной динамике у человека» Залялиева М.В. защитила в 1985 году, докторскую диссертацию на тему «Иммунологический мониторинг и генотипические особенности ВИЧ-инфекции в Узбекистане» - в 2008 г.

Её научные интересы связаны с исследованием иммунологических и генетических особенностей ВИЧ-инфекций в Узбекистане. Установлены параметры иммунологических показателей, определяющих переход ВИЧ/СПИД заболевания из одной стадии в другую. Впервые в Узбекистане исследованы генотипы ВИЧ-1, циркулирующие в различных группах риска. Установлена распространенность делеционного аллеля гена CCR5, определяющего устойчивость к ВИЧ-инфекции. Ею разработан и внедрен метод оценки субпопуляций лимфоцитов периферической крови человека. Под ее руководством проводятся исследования по оценке нейроиммуноэндокринных взаимосвязей в норме и при ВИЧ-инфекции, изучение факторов врожденного иммунитета при инфекционно- воспалительных заболеваниях.

Ею опубликовано более 300 научных работ, в том числе две монографии, «Справочник по иммунологии», учебник «Клиническая иммунология» на русском и узбекском языках для студентов медицинских институтов, биологических факультетов, магистрантов и широкого круга специалистов медиков. Она автор трех патентов, 18 методических рекомендаций. По её инициативе создан справочник для старших школьников «Азбука ИППП/ВИЧ» (2009 г.). Под ее руководством защищены 2 докторские и 10 кандидатских диссертаций.

Марьям Валиахмедовна входит в состав научного Совета по присуждению ученых степеней при Институте иммунологии и геномики человека АН РУз, член научного совета при Республиканском центре по борьбе со СПИДом, являлась членом Специализированного совета при Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Залялиева М.В. глубоко принципиальный в профессиональной сфере, человек большого обаяния и культуры, а также высокоинтеллектуальный специалист, пользуется большим уважением и любовью. Она продолжает свою творческую и научно- педагогическую деятельность, под ее руководством защищены 3 магистерские диссертации.

Залялиева М.В. награждена медалями «Ветеран труда» и в честь 30-летия независимости Узбекистана.

Сотрудники Института иммунологии и геномики человека АН РУз желают юбиляру доброго здоровья и новых творческих успехов.



КАРИМОВ МУРОДУЛЛА ЮЛДАШЕВИЧ

21 сентября исполнилось 60 лет Муродулле Юлдашевичу Каримову, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Ташкентской медицинской академии. В 1997 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: "Хирургическое лечение и ранняя реабилитация больных ревматоидным артритом коленного сустава" по специальности травматология и ортопедия – 14.00.22.

В 2005 году защитил докторскую диссертационную работу, на тему "Совершенствование методов лучевой диагностики и хирургического лечения больных ревматоидным артритом коленного и локтевого суставов" по специальностям травматология и ортопедия 14.00.22., клиническая радиология 14.00.19.

Муродулла Юлдашевич 19 лет руководит кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Ташкентский медицинской академии. Основные научные исследования М.Ю. Каримова посвящены разработке методов лечения патологии крупных суставов, политравма, травматологическая гериатрия. Является лидером и признанным специалистом в Республике Узбекистан по хирургическому лечению больных ревматоидным артритом. Впервые на кафедре им было внедрено эндопротезирование коленного сустава. Впервые в Республике начал оперировать патологические переломы костей, при множественной миеломной болезни.

Использование разработанных методов хирургического лечения позволили улучшить качество жизни больных, снизить инвалидность и продление жизни. Им опубликованы более 250 научных публикаций, в том числе 35 патентов Республики Узбекистан на изобретение, 1 монография, 5 методических рекомендаций. Под его руководством защищены 4 кандидатские и две докторские диссертационные работы. Подготовлены более 50 магистров. Профессор М.Ю. Каримов выступал с докладами в ряде республиканских и международных конференцияй, в том числе Латвии, Кореи, России, Турции, Франции, Италии, Польши и в других странах. В течении 10 лет работал экспертом Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан.

М.Ю. Каримов - член редакционных советов 4 медицинских журналов (из них два Российских). Является членом диссертационного совета при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре травматологии и ортопедии Минздрава Республики Узбекистан, член Американской академии ортопедических хирургов (AAOS).

Поздравляя юбиляра, желаем ему здоровья, успехов в научной и практической деятельности на благо отечественного здравоохранения!

Коллектив Ташкентской медицинской академии,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии Минздрава Республики Узбекистан.

Редакция журнала сердечно поздравляет уважаемого Муродуллу Юлдашевича с прекрасным юбилеем и желает ему здоровья, семейного благополучия, дальнейших научных и педагогических успехов!

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абдиганиева С.Р.,303,304
Абдихакимов А.Н., 286
Абдуллаева В.К.,288
Абдуллаева С.Я.,286
Адылов Д.Г.,294,295
Азизова З.Ш.,287,288,299,300
Акбаров У.С.,294,295
Akramova I.A.,290
Акрамходжаева Д.Ш.,297
Алиев А.В.,289
Алиев Б.А.,288
Алимова Д.Б.,295
Арипова Т.У., 291,295,298
Ахмеджанова З.И. 292,293,297,307
Ахмеджанов Р.И.,2 2,307
Ashurova D.T.,301
Babarakhimova S.B.,308
Джамбекова Г.С.,295
Дильмагамбетов Д.С.,289
Ешимбетова Г.З.,290,300
Жанабаева Г.У.,292
Жиемуратова Г. К.,292,293,295
Жураева Д.М.,300
Ильчибаева А.Б.,294,295,302
Искандаров Ш.Т., 295
Исмаилова А.А.,286,291,294,295,302,304
Исмаилова Э.Н.,295
Каландарова А.Н.,295
Камалов З.С.,292,297,305,306
Камалов Н.З.,297
Karimov D.A.,297
Касимова М.С., 295,302
Keldiyorova R.D.,300
Mammadova L.,309
Mammadova V.,309
Маткаримова А.А.,293
Муратходжаева С.А.,298
Мусаходжаева Д.А., 287,299,300
Nabieva U.P., 290
Наджаф-заде Г.Б.,289
Nasrullayeva G.,309
Ощепкова Ю.И.,302
Петрова Т.А.,291,294,295,302
Raufov A.A.,290,307
Рахимджанов А.А.,295
Рахманкулова З.Ж.,305,306
Розумбетов Р.Ж.,295
Рузибакиева М.Р.,287,288,301
Рустамова Н.Б.,299,300
Sadikova A.M.,301
Садыкова Х.З.,299
Салихов Ш.И.,302
Сарварли Б.А.,289
Сарварли Н.А.,289
Сарваров А.Э.,289|
Собиров Д.Р.,295
Таирова С.Ф.,303
Тилляшайхов М.Н.,303,304
Турдыева Д.М.,305
Тухтаева У.Д.,305,306
Убайдуллаев С.А.,294,295,302
Урунова Д.М.,297,307
Файзуллаева Н.Я.,288,290,301,307,309
Fayzullaeva K.R.,308
Хабибулаев Ш.З.,286,295
Хамдамов Б.З. 305
Hasanov A.,309
Чобанов Р.Э.,289
Шер Л.В.,294,295,302
Шерматова З.А.,

Сдано в набор 29.09.2023. Подписано в печать 17.10.2023.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 100.
Усл. печ. л. 19,6. Уч. изд.л. 10,8.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.

Индекс 921

ISSN 2091–5853. Журнал теоретической и клинической медицины. 2023. №4