

JOURNAL  
of Biomedicine and Practice

# Journal of Biomedicine and Practice

ISSN 2181-9300

DOI 10.26739/2181-9300



Tadqiqot UZ

№4 (2018)



**Бош мухаррир**

**Ризаев Жасур Алимжанович** – тиббиёт фанлари доктори, профессор, Тошкент давлат стоматология институти ректори  
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

**Бош мухаррир ўринбосари**

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич** – тиббиёт фанлари доктори, Стоматология ва юз-жағ жарроҳлик илмий-амалий маркази, Тошкент Давлат стоматология Институти.  
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

**Тахририят кенгаши**

**Хайтов Рахим Мусаевич** – Россия Федерацияси Фанлар академияси академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Россия Федерациясида хизмат кўрсатган фан арбоби, Россия ФТБА «Иммунология институти ДИМ» ФДБТ илмий раҳбари

**Jin Young Choi** – Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва Юз-жағ жарроҳлиги департаменти профессори, Жанубий Кореянинг Юз-жағ ва эстетик жарроҳлик ассоциацияси президенти

**Саидов Садамир Аброрович** – тиббиёт фанлар доктори, доцент, фармакология ва клиник фармация кафедраси мудири, Тошкент фармацевтика институти  
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

**Тураев Феруз Фатхуллаевич** – тиббиёт фанлари доктори, ортирилган юрак нуқсонлари бўлими, В.Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази  
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

**Худайкулова Гулнара Каримовна** – тиббиёт фанлар доктори, доцент, Юкумли ва болалар юкумли касалликлар кафедраси, Тошкент тиббиёт академияси  
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491

**EDITOR IN CHIEF**

**Rizaev Jasur Alimjanovich** – MD, PhD, Professor of Dental Medicine, Rector of the Tashkent State Dental Institute

**EDITOR**

**Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich** – MD, PhD, Scientific and Practical Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute

**EDITORIAL BOARD**

**Khaitov Rakhim Musaevich** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, scientific director of the FSBI «NRC Institute of immunology» FMBA of Russia

**Главный редактор**

**Ризаев Жасур Алимджанович** — доктор медицинских наук, профессор, Ректор Ташкентского государственного стоматологического института  
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

**Заместитель главного редактора**

**Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич** - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-практического центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института  
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

**Редакционная коллегия**

**Хайтов Рахим Мусаевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

**Jin Young Choi** – профессор департамента оральной и челюстно-лицевой хирургии школы стоматологии Стоматологического госпиталя Сеульского национального университета, Президент Кореянского общества челюстно-лицевой и эстетической хирургии

**Саидов Садамир Аброрович** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института  
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

**Тураев Феруз Фатхуллаевич** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения приобретенных пороков сердца Республиканского специализированного центра хирургии имени академика В.Вахидова  
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

**Худайкулова Гульнара Каримовна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской Медицинской Академии  
ORCID ID: 0000-0002-1119-4491

**Jin Young Choi** – Professor Department of Oral and Maxillofacial Surgery School of Dentistry Dental Hospital Seoul National University, President of the Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery

**Saidamir Saidov** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Tashkent Pharmaceutical Institute

**Turaev Feruz Fatkhullaevich** – MD, PhD, Department of Acquired Heart Diseases, V.Vakhidov Republican Specialized Center Surgery Khudaykulova Gulnara Karimovna – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious and Paediatric Infectious Diseases, Tashkent Medical Academy.

|  |    |
|--|----|
| <b>Феруза Джавдатовна КАРИМОВА, Маъсуда Ғиёсовна ҒИЯСОВА</b><br>Генитал пролапс: этиологияси ва асоратлари олдини олиш долзарб масалалари .....  | 6  |
| <b>Шаанвар Шамуратович ШАМАНСУРОВ, Зиёдахон Джахангировна АБДУЯМИНОВА &amp; Шахзода Авуловна ЖАЛИЛОВА</b><br>Болалар интеллеktуал ривожланиши ва унинг бузилишларини ўрганишнинг ўзига хос хусу-сиятлари .....   | 9  |
| <b>Махфуза Мубиновна РАХМАТУЛЛАЕВА, Саодат Умаровна ГАФАРОВА, Нозима Каримовна СОЛИЕВА</b><br>Хомиладорлик эрта босқичларида қин микробиоценоз коррекцияси .....   | 17 |
| <b>Гузал Наимовна СОБИРОВА, Умида Курбановна АБДУЛЛАЕВА</b><br>Сурункали гастрит иммунопатогенези ва унинг канцерогенездаги роли .....   | 20 |
| <b>САДРИДДИНОВ А.Ф., ТУРСУНОВ Э.А., КАМОЛОВА М.И. ҒУЛОМЖОНОВ Ф.Ш., САДРИДДИНОВА М.А.</b><br>Жигар хужайраларида кечадиган табиий ўлимнинг морфологик таҳлили.....  | 28 |
| <b>Мактуба Хабибуллаевна МИРРАХИМОВА</b><br>Бронхиал астмани назорат қилишга эришишда антилейкотриен препаратларнинг ўрни .....  | 35 |
| <b>Хамид Якубович КАРИМОВ, Мохаммад Дин АСМО, Сардарходжа Каримович КУРГАНОВ, Абдурахман Абдумавлянович КАЮМОВ, Абдуманнон Абдупаттохович ИСРОИЛОВ, &amp; Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ</b><br>Бирламчи диагнозни қўйиш учун лейкоз беморларни молекуляр-генетик маркерларга текшириш..... | 41 |
| <b>Нодир Махаммадиевич РАХИМОВ, Равшан Абдурасулович ХОШИМОВ, Садоқат Жуманазаровна ХАЙИТБОЕВА</b><br>Қовуқ саратонини даволашда қайта трансуретрал резекцияни ўрни .....  | 47 |
| <b>Кахрамон Эркинович ШОМУРОДОВ, Диёра Ровшанбековна ИСАНОВА, Камрон Жасурович ОЛИМЖОНОВ</b><br>Турли усулларда амалга оширилган уранопластика операциялари натижаларини товушлар талаффузида солиштирма баҳолаш .....   | 53 |
| <b>Фаррух Шарипович ФАЙЗИЕВ, Умиджон Хусанович РУСТАМОВ</b><br>Тери меланомасини эпидемиологияси ва даволашдаги муаммолар .....  | 56 |
| <b>Мухлисахон Улугбековна ДАДАБАЕВА, Шерзод Шухратович ШУКУРОВ, Гавхар Нуриддиновна ИНДИАМИНОВА, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА</b><br>Тиш-жағ системаси аномалияларининг ортодонтик даволашни такомиллаштириш.....   | 60 |

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |    |
|---|----|
| <b>Феруза Джавдатовна КАРИМОВА, Маъсуда Гиясовна ГИЯСОВА</b><br>Пропалс гениталий: современные вопросы этиологии и профилактики осложнений .....  | 6  |
| <b>Шаанвар Шамуратович ШАМАНСУРОВ, Зиёдахон Джахангировна АБДУЯМИНОВА &amp; Шахзода Авуловна ЖАЛИЛОВА</b><br>Интеллектуальное развитие детей и особенности изучения его нарушений.....  | 9  |
| <b>Махфуза Мубиновна РАХМАТУЛЛАЕВА, Саодат Умаровна ГАФАРОВА, Нозима Каримовна СОЛИЕВА</b><br>Коррекция микробиоценоза влагалища на ранних сроках беременности.....   | 17 |
| <b>Гузал Наимовна СОБИРОВА, Умида Курбановна АБДУЛЛАЕВА</b><br>Иммунопатогенез хронического гастрита и его роль в канцерогенезе.....  | 20 |
| <b>САДРИДДИНОВ А.Ф., ТУРСУНОВ Э.А., КАМОЛОВА М.И. ГУЛОМЖОНОВ Ф.Ш., САДРИДДИНОВА М.А.</b><br>Морфологический анализ течения естественной гибели печеночных клеток.....   | 28 |
| <b>Мактуба Хабибуллаевна МИРРАХИМОВА</b><br>Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы .....   | 35 |
| <b>Хамид Якубович КАРИМОВ, Мохаммад Дин АСМО, Сардарходжа Каримович КУРГАНОВ, Абдурахман Абдумавлянович КАЮМОВ, Абдуманнон Абдупатгохович ИСРОИЛОВ, &amp; Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ</b><br>Исследование молекулярно-генетических маркеров для первичной диагностики лейкоза | 41 |
| <b>Нодир Махаммадиевич РАХИМОВ, Равшан Абдурасулович ХОШИМОВ, Садокат Жуманазаровна ХАЙИТБОЕВА</b><br>Место повторной трансуретральной резекции при хирургическом лечении рака мочевого пузыря.....   | 47 |
| <b>Кахрамон Эркинович ШОМУРОДОВ, Диёра Ровшанбековна ИСАНОВА, Камрон Жасурович ОЛИМЖОНОВ</b><br>Сравнительная оценка эффективности различных методов уранопластики по результатам звукопроизношения .....   | 53 |
| <b>Фаррух Шарипович ФАЙЗИЕВ, Умиджон Хусанович РУСТАМОВ</b><br>Эпидемиология меланомы кожи и проблемы кожи .....  | 56 |
| <b>Мухлисахон Улугбековна ДАДАБАЕВА, Шерзод Шухратович ШУКУРОВ, Гавхар Нуриддиновна ИНДИАМИНОВА, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА</b><br>Оптимизация ортодонтического лечения аномалий зубочелюстной системы.....  | 60 |

## CONTENTS

|   |    |
|---|----|
| <b>Feruza Javdatovna KARIMOVA, Masuda Giyasovna GIYASOVA</b><br>Genital prolapse: modern issues of etiology and prevention of complications .....   | 6  |
| <b>Shaanvar Shamuratovich SHAMANSUROV, Ziyodahon Jahangirovna ABDUYAMINOVA &amp; Shahzoda Avulovna Jalilova</b><br>Intellectual development of children and the features of investigation of developmental delay....  | 9  |
| <b>Mahfuza Mubinovna RAKHMATULLAEVA, Saodat Umarovna GAFAROVA, Nozima Karimovna SOLIYEVA</b><br>Correction of vaginal microbiocenosis the early stages of pregnancy .....   | 17 |
| <b>Guzal Naimovna SOBIROVA, Umida Kurbanovna ABDULLAEVA</b><br>Immunopatogenesis of chronic gastritis and its role in carcinogenesis.....   | 20 |
| <b>SADRIDDINOV A.F, TURSUNOV E.A., KAMOLOVA M.I., GULOMZHONOV F.Sh., SADRIDDINOVA M.A.</b><br>Morphological analysis of the course of the natural death of liver cells .....  | 28 |
| <b>Maktuba Habibuiiaevna MIRRAHIMOVA</b><br>Role of antileukotriene drugs in achievement of bronchial asthma control .....  | 35 |
| <b>Hamid Yakubovich KARIMOV, Mohammad Din ASMO, Sardarhodzha Karimovich KURGANOV, Abdurakhman Abdumavlyanovich KAYUMOV, Abdumannon Abdupattohovich ISROILOV, &amp; Kodirjon Tukhtabaevich BOBOEV</b><br>Molecular genetic markers for primary diagnosis of leukemia ..... | 41 |
| <b>Nodir Makhammadievich RAKHIMOV, Ravshan Abdurasulovich KHOSHIMOV, Sadokat Jumanazarovna KHAYITBOEVA</b><br>The place of re-transurethral resection in the surgical treatment of bladder cancer.....  | 47 |
| <b>Kakhramon Erkinovich SHOMURODOV, Diyora Rovshanbekovna ISANOVA, Komron Djasurovich OLIMJONOV</b><br>Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of uranoplasty on the basis of the results of sound .....   | 53 |
| <b>Farrukh Sharipovich FAYZIEV, Umidjon Husanovich RUSTAMOV</b><br>Epidemiology of melanoma of the skin and treatment problems .....  | 56 |
| <b>Mukhlisakhon Ulugbekovna DADABAYEVA, Sherzod Shukhratovich SHUKUROV, Gavkhar Nuriddinovna INDIAMINOVA, Ruhsora Zakirovna NORMURODOVA</b><br>Optimization of orthodontic treatment of dental anomalies .....  | 60 |





# ПРОЛАПС ГЕНИТАЛИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ

(Обзор литературы)

**Феруза Джавдатовна КАРИМОВА, Маъсуда Гиясовна ГИЯСОВА**

*Кафедра акушерства и гинекологии, Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан*

**Для цитирования:** Каримова Ф.Д., Пролапс гениталий: современные вопросы этиологии и профилактики осложнений. Journal of Biomedicine and Practice 2018, vol. 1, issue 4, pp.6–9

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-4-1>

Статья поступила в редакцию 26 ноября 2018 г.

Рекомендована в печать 19 декабря 2018 г.

**Контактная информация:** Гиясова М.Г., Ташкентский Институт Усовершенствования Врачей, улица Паркентская 51, Ташкент, Республика Узбекистан, 100007, тел: +998712681744, +998909817779, E-mail: info@tipme.uz

## АННОТАЦИЯ

Ведущими урологами и гинекологами мира обсуждается объём необходимых диагностических манипуляций у пациенток с недержанием мочи, нет единых алгоритмов обследования и лечения. В связи с этим возникла необходимость систематизировать группы нарушений дисфункции мочевого пузыря у женщин с нарушениями анатомического расположения органов малого таза (архитектоники), с применением высокотехнологичных, неинвазивных методов лечения для улучшения качества жизни.

**Ключевые слова:** недержание мочи, цистоцеле, ректоцеле, лазеротерапия, урологические расстройства, опущение стенок влагалища.

## Genital prolapse: modern issues of etiology and prevention of complications

(Review)

**Feruza Javdatovna KARIMOVA, Masuda Giyasovna GIYASOVA**

*Department of Obstetrics and gynecology, Tashkent Institute of doctors improvement, Republic of Uzbekistan*

**Corresponding author:** Giyasova M.G., Tashkent Institute of doctors improvement, Parkent Street 51, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100007, tel: +998712681744, +998909817779, E-mail: info@tipme.uz

## ANNOTATION

Leading urologists and gynecologists the world discussed the amount of required diagnostic procedures for patients with urinary incontinence, there is no single algorithms of examination and treatment. In this regard there was a need to organize groups of disorders bladder dysfunction in women with impaired of the anatomical location of the pelvic organs (architectonics), using high-tech, non-invasive methods of treatment to improve quality of life.

**Key words:** urinary incontinence, cystocele, rectocele, laser therapy, urological disorders, vaginal prolapse.

## Генитал пролапс: этиологияси ва асоратлари олдини олиш долзарб масалалари

(адабиётлар шархи)

**Феруза Джавдатовна КАРИМОВА, Маъсуда Гийёсовна ГИЯСОВА**

*Акушерлик ва гинекология кафедраси, Тошкент шифокорларни малака ошириш институти, Ўзбекистон Республикаси*

**Мурожаат:** Гийёсова М.Г., Тошкент шифокорларни малака ошириш институти, Паркент кўчаси 51 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100007, тел: +998712681744, +998909817779, E-mail: info@tipme.uz

## АННОТАЦИЯ

Аёлларда сийдик тута олмасликни керакли диагностик муолажаси ва даволашни ягона алгоритмни мавжуд эмаслиги, хамон дунёдаги етакчи урологлар ва гинекологларни кенг мухокама қиладиган мавзулардан бири булиб келмоқда. Бу муоммоларни хисобга олиб пешоб ушлолмайдиган, чанок аъзолари анатомияси бузилган аёлларда (туғруқдан кейинги оралик йиртилишларида) касалликни сифатини яхшилаш учун юкори технологияли инвазив бўлмаган даволаш усулларидадан фойдаланган холда, хаёт сифатини яхшилашга эришиш.

**Калит сўзлар:** сийдик тута олмаслик, цистоцеле, ректоцеле, лазеротерапия, урологик бузилишлар, кин деворлари тушиши.

На сегодняшний день опущение органов малого таза представляет собой важную медицинскую, социальную и этическую проблему. Распространенность среди женского населения, по данным разных

авторов, составляет 5-48% [2]. В результате многофакторности изучаемое заболевание наблюдается среди пациентов широкого возрастного диапазона. ПГ встречается в основном в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах. Но если еще в 70-х годах пролапс тазовых органов все же считался заболеванием лиц пожилого возраста, то в настоящее время средняя возрастная группа больных составляет 50 лет, причем, по некоторым данным, удельный вес пациенток моложе 40 лет достигает 26%. Среди женщин пожилого и старческого возраста частота ПГ возрастает до 50-60% и, как правило, сочетается с различными урогенитальными нарушениями, возрастающими до 80% в постменопаузе.

В структуре гинекологической заболеваемости в Республике Узбекистан доля генитального пролапса составляет 15-30% [3]. Хирургическая коррекция опущения и выпадения половых органов занимает 3-е место в структуре показаний к оперативному лечению после доброкачественных опухолей и эндометриоза [4]. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» патологии, что возможно связано с общей популяцией часто и много рожавших женщин, а в последующие тридцать лет количество женщин, имеющих патогенетические основания для формирования пролапса и нарушений функции тазовых органов, удвоится. В связи с этим данную патологию называют «скрытой эпидемией», что придает ей особую актуальность [5,6]. Анализ литературы показал значительный научный прогресс, который заметно расширил представления об этиологии и патогенезе развития ПГ. Всеми признается существование несостоятельности тазового дна как основного и главного фактора развития пролапса [4].

ПГ следует рассматривать как разновидность тазовой грыжи, которая имеет грыжевые ворота, грыжевой мешок и его содержимое [1]. Этиология генитального пролапса имеет многофакторную природу. Из всего многообразия можно выделить наиболее распространенные и значимые этиологические факторы. Около трети всех обследованных женщин указывают родовой травматизм (травмы мягких родовых путей, быстрые и стремительные роды, применение различных акушерских пособий в родах, крупный плод) в качестве основной причины возникновения симптомов ПГ.

В связи с высокой частотой встречаемости патологии необходимость поиска новых путей профилактики и лечения на ранних этапах проявления являются актуальными и востребованными в современной практике. Кроме того необходимо внедрить алгоритм предоперационной подготовки в случаях необходимости хирургической коррекции.

Немаловажную роль в профилактике ПГ играет тщательный гемостаз и ушивание травм вульвы и влагалища в послеродовом периоде, своевременная санация влагалища до и после родов, что к сожалению проводится на недостаточно высоком уровне и как следствие ведет к расхождениям швов либо вторичному инфицированию.

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) по-прежнему актуальна. ВЗОМТ характеризуются длительным течением с рецидивированием патологического процесса. Как следствие воспалительного заболевания нередко формируются спайки, нарушаются анатомические взаимоотношения и функции органов малого таза.

В последние годы, как причина ВЗОМТ ведущее место принадлежит стафилококку и кишечной палочке, все большее значение приобретают ассоциации микроорганизмов (стафилококки, энтеробактерии, стрептококки, хламидии, гонококки). По данным Ходжаевой А.С. (2011), у 96,7 % пациенток с ВЗОМТ обнаруживаются полимикробные ассоциации, в которых доминирующая роль принадлежит условно патогенным микроорганизмам (кишечная палочка, энтерококк, эпидермальный стафилококк) и бактероидам. Среди других микроорганизмов определяются хламидии (12,1 %), микоплазмы (9,2 %), уреоплазмы (11,6 %), гарднереллы (19,3 %).

Большинство исследователей считают, что превалирующую роль в развитии гнойно-деструктивных процессов в придатках матки играют неспорообразующие анаэробы (бактероиды, фузобактерии, пептострептококки). Наряду с аэробно-анаэробными ассоциациями микроорганизмов, частыми компонентами в структуре возбудителей гнойного воспалительного процесса являются трансмиссивные инфекции, в первую очередь гонококки, хламидии и вирусы. Идентификация возбудителей чрезвычайно важна для выбора антибактериальной терапии.

Серьезной проблемой при лечении воспалительных процессов является селекция в результате антибактериальной терапии резистентных к антибиотикам микроорганизмов с образованием штаммов, производящих β-лактамазу. К их числу относятся разновидности бактероидов, гонококк, золотистый стафилококк, энтеробактерии. Если вопрос о необходимости антибактериальной терапии не вызывает сомнений, то в отношении выбора оптимальных режимов антибактериальной терапии при различных формах гинекологической инфекции, особенно до получения результатов микробиологического исследования, единого мнения нет.

С позиций тактики лечения целесообразно выделять эмпирическую и целенаправленную антибактериальную терапию ВЗОМТ. Эмпирическая антибактериальная терапия базируется на данных о полимикробной этиологии абдоминальной инфекции с участием кишечной палочки, энтеробактерий и анаэробных микроорганизмов. Эффективная борьба с этими возбудителями может быть обеспечена с помощью комбинированной антибактериальной терапии или путем назначения монотерапии. Эмпирическая антибактериальная терапия особенно актуальна в неотложной гинекологии и предполагает как можно более раннее назначение эффективных антибиотиков еще до получения микробиологического подтверждения этиологического фактора. Новые перспективы в лечении ВЗОМТ открылись с внедрением в практику антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении наиболее значимых возбудителей инфекции органов малого таза. К их числу в полной мере могут быть

отнесены фторхинолоны. Эти препараты обладают широким спектром антимикробного действия, хорошей переносимостью, способны создавать высокие концентрации в тканях органов малого таза, характеризуются низкой частотой побочных реакций.

В молекуле каждого соединения из класса хинолонов имеется шестичленный цикл с СООН-группой в положении 3 и кетогруппой в положении 4 – фрагмент пиридона, определяющий основной механизм действия – ингибирование ДНК-гиразы и соответственно антимикробную активность. На основании этой химической особенности указанные соединения иногда называют “4-хинолоны”. Выраженность ингибирования ДНК-гиразы, широта антимикробного спектра, фармакокинетические свойства отдельных препаратов зависят от общей структуры молекулы и характера радикалов в различных положениях цикла. Несмотря на сходство химического строения нефторированных и фторированных хинолонов, они существенно различаются по своим свойствам. Это дает основание рассматривать фторхинолоны в качестве самостоятельной группы в рамках класса хинолонов.

Так называемые старые фторхинолоны обладают преимущественной активностью в отношении грамотрицательных бактерий. Установлена высокая активность этих препаратов в отношении семейства *Enterobacteriaceae*, включая множественно-резистентные штаммы. Очень высокой чувствительностью к фторхинолонам обладают *Neisseriagonorrhoeae* и *Neisseriameningitidis*. Выраженное действие фторхинолоны оказывают и на другие грамотрицательные бактерии (*Campylobacter jejuni*, *Moraxellacatarhalis*), в т. ч. продуцирующие β-лактамазу.

В последние годы внимание исследователей, работающих в области химиотерапии бактериальных инфекций, привлекает возросшая частота выделения грамположительных микроорганизмов, нередко с резистентностью к различным антибактериальным препаратам. В этой связи большой интерес представляют новые фторхинолоны, которые, сохраняя свойственную всем препаратам этой группы высокую активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, эффективно воздействуют и на грамположительные бактерии. “Золотым стандартом” хинолонов второго поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется для лечения многих инфекций.

В качестве местного лечения при подготовке к трансвагинальной коррекции пролапса стенок влагалища необходимо ориентироваться на рутинные методы посева из урогенитального тракта и в зависимости от выявленного возбудителя использовать непосредственно препараты местного применения.

Список литературы:

1. Lisicya, V. (2015). Problema genital'nogo prolapsa u zhinok. Majster-klas «Prolaps 2014» [The problem of genital prolapse in women. Master class «Prolaps 2014»]. *Medicinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny*, (1), 87.
2. Banahevich, R. M. (2014). Osobennosti balansa polovyh gormonov u zhenshchin s recidivom genital'nogo prolapsa [Features of the balance of sex hormones in women with recurrent genital prolapse]. *Universum: medicina i farmakologiya*, (5 (6)).
3. Jeleznaya, A. A. (2008). Sovremennye aspekty problem uroginekologii v Ukraine (obzor literatury) [Current aspects of urogynecology problems in Ukraine (review)]. *Novosti mediciny i farmacii*, (253), 47-51.
4. Malevich, YU. K., & Moroz, N. V. (2015). Nesostoyatel'nost' tazovogo dna, opredelenie, klassifikaciya, taktika [The failure of the pelvic floor, definition, classification, tactics]. *Medicinskij zhurnal*, (3), 25-29.
5. Krasnopol'skij, V. I. (2013). BFK 57.15 K78.
6. Peresada, O. A., Barsukov, A. N., Kulikov, A. A., Odincova, N. A., & Sheremet'eva, L. Z. (2010). Problema opushcheniya tazovyh organov u zhenshchin: sovremennye vozmozhnosti profilaktiki v rodah [The problem of pelvic organ prolapse in women: modern preventive care during childbirth]. *Medicinskie novosti*, (10), 35-40.
7. Toktar, L. R., & Kryzhanovskaya, A. N. (2012). Rannyya diagnostika intranatal'nyh travm promezhnosti kak pervyj shag k resheniyu problem [Early diagnosis of intrapartum perineal trauma as the first step to solving the problem]. *Status Praesens*.—M.: Izdatel'stvo zhurnala Status Praesens, (5), 11.
8. Gutikova, L. V. (2012). Prolaps genitalij: sovremennoe sostoyanie problem [Genital prolapse: current state of the problem]. *Jurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, (1 (37)).
9. Mekhedko, V. V., & Moshkovskij, A. N. (2009). Genital'nyj prolaps: ehtiologiya, patogenez, klinika (obzor literatury) [Genital prolapse: etiology, pathogenesis, clinic (review)]. *Jinochij likar*, (1), 26-31.
10. Hodzhaeva, A. S. (2006). Estrogendeficitnye sostoyaniya u devochek-podrostkov: vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii [Estrogen-deficient states in adolescent girls: the possibilities of drug correction]. *Reproduktiv. zdorov'e detej i podrostkov.*, (6), 25.
11. Buyanova, S. N., Savel'ev, S. V., Petrova, V. D., Shojbonov, B. ZH., Murav'eva, T. G., Fedorov, A. A., & Lukashenko, S. YU. (2005). Rol' displazii soedinitel'noj tkani v patogeneze prolapsa genitalij i nederzhaniya mocha [The role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of genital prolapse and urinary incontinence]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, 5(5), 19-23.
12. Koh, L. I., Nazarenko, L. P., Dorosh, T. N., Balakshina, N. G., & Cukanova, ZH. V. (2008). Klinicheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani u zhenshchin s opushcheniyami i vypadeniyami vnutrennih polovyh organov [Clinical aspects of connective tissue dysplasia in women with omissions and prolapse of the internal genital organs]. *Sibirskij medicinskij jurnal (Tomsk)*, 23(4-1).



# ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО НАРУШЕНИЙ

(Обзор литературы)

**Шаанвар Шамуратович ШАМАНСУРОВ, Зиёдахон Джахангировна АБДУЯМИНОВА & Шахзода Авуловна ЖАЛИЛОВА**

*Кафедра неврологии детского возраста, Ташкентский Институт Усовершенствования Врачей, Республика Узбекистан*

**Для цитирования:** Шамансуров Ш.Ш., Интеллектуальной развитие детей и особенности изучения его нарушений. *Journal of Biomedicine and Practice* 2018, vol. 1, issue 4, pp.9.–16

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-4-2>

Статья поступила в редакцию 04 декабря 2018 г.

Рекомендована в печать 21 декабря 2018 г.

**Контактная информация:** Жалилова Ш.А., Ташкентский Институт Усовершенствования Врачей, улица Паркентская 51, Ташкент, Республика Узбекистан, 100007, тел: +998712681744, +998909754161, E-mail: shakhzoda.jalilova@gmail.com

## АННОТАЦИЯ

Раннее выявление нарушений интеллектуального развития даёт возможность своевременного вмешательства для принятия соответствующих коррекционных мер. Преддошкольный и дошкольный периоды развития являются особо важными в формировании интеллекта. Только комплексный клиникопсихологический метод, с использованием таких методов как беседа, наблюдение, анализ анамнестических данных, психометрические тесты, сочетающие в себе количественный и качественный анализ получаемых данных, позволяет не только определить уровень интеллектуального развития ребенка относительно возрастного норматива, но и понять, какими путями ребенок пришел к данному результату, каков его потенциал, каковы его динамические характеристики («зона ближайшего развития»), быстрота обучения, мотивация, особенности личности и др. Общая задержка развития (global developmental delay) - характеризуется значительным отставанием по двум или более сферам: моторики, речи, логического мышления, социально-эмоционального и адаптивного поведения.

**Ключевые слова:** Интеллектуальное развитие, уровень интеллекта, задержка развития, интеллектуальная недостаточность

## Intellectual development of children and the features of investigation of developmental delay

(Review)

**Shaanvar Shamuratovich SHAMANSUROV, Ziyodahon Jahangirovna ABDUYAMINOVA & Shahzoda Avulovna Jalilova**

*Department of Children's Neurology, Tashkent Institute of doctors improvement, Republic of Uzbekistan*

**Corresponding author:** Jalilova Sh.A., Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Parkent Street 51, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100007, tel: +998712681744, 998909754161, E-mail: shakhzoda.jalilova@gmail.com

## ANNOTATION

Early determine of intellectual development delay give the opportunity for timely corrective measures. Pre-preschool and pre-school periods of development are particularly important in condition of intellect. Only a comprehensive clinical and psychological method, using methods such as conversation, observation, analysis of anamnestic dates, psychometric tests that include quantitative and qualitative analysis of the obtained dates, allows not only to determine the level of intellectual development of the child relative to the age limit, but also to understand in what ways the child came to this result, what is his potential, what are his dynamic characteristics, the “zone of nearest development”, learning speed, motivation, personality characteristics and others. Global developmental delay is characterized by a significant delay in two or more areas: motor skills, speech, logical thinking, socio-emotional and adaptive behavior.

**Key words:** Intellectual development, level of intelligence, developmental delay, intellectual deficiency

**Болалар интеллектуал ривожланиши ва унинг бузилишларини ўрганишнинг ўзига хос хусусиятлари**

**Шаанвар Шамуратович ШАМАНСУРОВ, Зиёдахон Джахангировна АБДУЯМИНОВА & Шахзода Авуловна ЖАЛИЛОВА**

*Болалар неврологияси кафедраси, Тошкент шифокорларни малака ошириш институти, Ўзбекистон Республикаси*

**Мурожаат:** Жалилова Ш.А., Тошкент шифокорларни малака ошириш институти, Паркент кўчаси 51 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100007, тел: +998712681744, +998909754161, E-mail: shakhzoda.jalilova@gmail.com

## АННОТАЦИЯ

Интеллектуал ривожланиш бузилишларини эрта аниқлаш тегишли коррекцион чора-тадбирларни

Ўз вақтида қўллаш имконини беради. Мактабгача ва ундан олдинги ривожланиш даврлари интеллект шаклланишидаги айниқса муҳим давр ҳисобланади. Сухбат, кузатув, анамнестик маълумотлар таҳлили, шунингдек, ўзида олинаётган маълумотларнинг миқдорий ва сифат таҳлилини мужассам этган психометрик тестлар боланинг нафақат ёш меъёрларига нисбатан интеллектуал ривожланиш даражасини аниқлаш, балки унинг мазкур натижага қай йўл билан келганлиги, унинг потенциали, динамик тавсифи, «яқин ривожланиш ҳудуди», ўзлаштириш тезлиги, мотивацияси, шахсининг хусусиятлари қандайлиги ва бошқаларни тушунишга имкон беради. Умумий ривожланиш кечикиши – моторика, нутқ, мантикий фикрлаш, ижтимоий-эмоционал ва мослашув табиати каби соҳаларнинг икки ёки ундан ортигида ахамиятга молик даражада орқада қолиш билан тавсифланади.

Калит сўзлар: интеллектуал ривожланиш, интеллект даражаси, ривожланишнинг орқада қолиши, интеллектуал етишмовчилик

В последнее десятилетие во всем мире отмечается повышение интереса к проблеме нарушений психического и пред-речевого развития как составляющих интеллекта у детей различного возраста. Данные позиции можно определять, как когнитивные функции, в которые входят: восприятие, внимание, память, зрительная и моторная координация, аналитико-синтетические процессы. Эти функции социальные, обуславливают физиологическое функционирование ребенка, а в последствие и личности, и помогают в решении жизненных проблем пациентов, страдающих различными формами психоневрологической патологии [12, 14].

Нарушение интеллекта/развития одно из распространенных педиатрических заболеваний, а также одна из нерешенных проблем в системе здравоохранения. Исследования показали распространенность нарушения интеллекта/развития в 1-3%. В западных странах распространенность средне выраженных и тяжелых форм НИР среди детей школьного возраста 3% и 0,4% соответственно [16, 18, 19, 20, 21,22]

Наблюдение за развитием и скрининг являются важным методом выявления нарушения развития у детей дошкольного возраста. Оценка предполагаемых задержек развития у детей дошкольного возраста необходима для раннего вмешательства и снижения инвалидности в отношении развития, поскольку нарушения развития, такие как нарушение речи, умственные способности и трудности обучения, связаны с плохим состоянием здоровья в целом [11]

Выше изложенные указывают на важность наблюдения за интеллектуальным развитием детей в целом иранного выявления его нарушений, в целях своевременного вмешательства для принятия соответствующих коррекционных мер. Следует подчеркнуть, уделяемое внимание Государством Республики Узбекистан за последние годы, на развитие интеллектуального развития детей (УП Республики Узбекистан: УП -3305, от 30.09.2017г. и УП 2707 от 29.12.2016г).

Учитывая, что проблемой развития работают не только психоневрологи, невропатологи и педиатры, а также и другие специалисты, высока потребность практикующих врачей в обзоре определённых информации, в частности, чётких определений понятий, о подходах к изучению вопроса, классификаций, методах оценки, ново введенных терминологий и общепринятых критериев постановки диагноза по тематике. В отечественной литературе мало описаны ново изменения последних лет в терминологии и критериях постановки диагноза по данной патологии.

Основные понятия. Интеллект – это общая способность к познанию и решению проблем, определяющая успешность любой деятельности и лежащая в основе других способностей; это система всех познавательных способностей человека: ощущения, восприятия, памяти, представления, мышления, воображения; это способность к решению проблем «в уме», без проб и ошибок. Следовательно, в понятие интеллекта можно включить и формирование речи, и формирование привычных навыков самообслуживания, так или иначе, влияющие на умственную деятельность ребенка [2,3,13,17] Умственное развитие – многоуровневый процесс, детерминированный системой факторов, среди которых в самом общем виде можно выделить два основных, диалектически взаимосвязанных – естественное биологическое созревание мозга и социальное влияние обучения и воспитания. При этом первый фактор является обязательной предпосылкой умственного и психического развития в целом. Очевидно: если, например, в силу возрастных особенностей, мозговые структуры недостаточно дифференцированы, то добиться сложного структурированного отражения того или иного явления действительности весьма проблематично. В свою очередь, развитие интеллекта в процессе взросления, зрелость мозговых структур сама по себе не обеспечит роста умственных возможностей, если не будет адекватного возрастным особенностям методически грамотного обучения. Более того, известно, что обучение должно опережать развитие: необходимо, чтобы педагогические воздействия были ориентированы не столько на уже сформированные процессы (умения, навыки, способы) мыслительной деятельности и уже созревшие функции, сколько на те, которые лишь формируются или начинают созревать в определенном возрасте. Так, Л. С. Выготский отмечал: обучение выступает внутренне необходимой движущей силой умственного развития, создает ближайшую зону этого процесса [1,10]

В течение жизни человека его интеллект подвержен изменениям, как по структурным, так и по качественным и количественным показателям. Данные перемены происходят неравномерно и в различном ритме, в зависимости от возрастных, половых, индивидуально-психологических особенностей личности, а также социальных условий, в том числе воспитания и обучения. По словам В. Н. Дружинина, «большинство исследователей сходится на том, что впервые 20 лет жизни происходит основное интеллектуальное развитие человека, причем наиболее интенсивно интеллект изменяется от 2 до 12 лет» [10]

В умственном развитии у детей особое место занимает восприятие. Оно осуществляется при



интеграции процессов внимания, памяти, общей организации деятельности и т.п. Показателями, отражающими сформированность системы зрительного восприятия, являются: зрительно-моторная интеграция, помехоустойчивость, константность и зрительно-пространственное восприятие, обеспечивающие адекватное отражение предметов и явлений окружающего мира[9]

Пред дошкольный и дошкольный периоды развития являются особо важными в формировании интеллекта. Одна из основных задач дошкольного образования— формирование зрительного восприятия, на его основе формируются базовые школьные навыки письма и чтения. Эффективность этих процессов напрямую зависит от созревания и интеграции зрительно-пространственных и моторных навыков [24]

Различные подходы к изучению интеллектуального развития детей

Изучение этого вопроса связано прежде всего с именем швейцарского психолога Жана Пиаже (Пиаже, 1969). Начиная с 20х гг. XX в. он в течение 50 лет занимался теоретическими и практическими вопросами детского интеллекта.

Рассмотрим факты, установленные Пиаже. Важнейшие из них: открытие эгоцентрического характера детской речи, качественных особенностей детской логики, своеобразных по своему содержанию представлений ребенка о мире. Однако основное достижение Пиаже – открытие эгоцентризма ребенка.

Эгоцентризм – это центральная особенность мышления, скрытая умственная позиция. Своеобразие детской логики, детской речи, детских представлений о мире – лишь следствие этой эгоцентрической умственной позиции. Развитие, по Пиаже, – это переход от низшей стадии к высшей стадии. Предыдущая стадия всегда подготавливает последующую. Интеллект ребенка развивается путем создания интенсивно стимулирующей среды. Что и отражается в классификации стадий развития интеллекта:

Классификация стадий развития интеллекта:

I. Сенсомоторный интеллект:

A. Центрация на собственном теле

1. Упражнение рефлексов: 0–1 мес.

2. Первые навыки и первые круговые реакции: 1–4,5 мес.

3. Координация зрения и хватания. Вторичные круговые реакции: 4,5–9 мес.

4. Дифференциация средства и цели. Начало практического интеллекта: 9–11 мес.

5. Дифференциация схем действия благодаря третичным круговым реакциям.

Б. Появление новых средств, для достижения цели: 11–18 мес.

6. Начало интериоризации схем и решение некоторых проблем путем дедукции: 18–24 мес.

II. Репрезентативный интеллект и конкретные операции:

A. Предоператорный интеллект

1. Появление символической функции. Начало интериоризации схем действия: 2–4 года.

2. Интуитивное мышление, опирающееся на восприятие: 4–6 лет.

3. Интуитивное мышление, опирающееся на более расчлененные представления: 6–8 лет.

Б. Конкретные операции

4. Простые операции (классификация, сериация, взаимно однозначное соответствие): 8–10 лет.

5. Система операций (система координат, проективные понятия): 9–12 лет.

III. Репрезентативный интеллект и формальные операции:

A. Становление формальных операций

1. Гипотетико-дедуктивная логика и комбинаторика: 12–14 лет.

Б. Достижение формальных операций

2. Структура «решетки» и группа четырех трансформаций: 13–14 лет[5]

На той же основе, но с другим подходом, Л.С. Выготский ввел понятие о двух уровнях умственного развития ребенка: первый уровень – зона активного развития; второй уровень – зона ближайшего развития. Первый уровень характеризует собой уже доступный ребенку уровень развития. Это уровень интеллектуальных задач, которое он способен решать полностью самостоятельно, без помощи взрослого. Второй уровень обнаруживается не в самостоятельном, а в совместном с взрослыми решении задач ребенком. Второй уровень выше первого, т.к. ребенок еще не в состоянии справиться с заданием самостоятельно, поэтому решает поставленную задачу при помощи взрослого более сложные задачи. В детском саду и в школе учат чему-то новому, продвигая ребенка в его развитии, давая возможность постараться, сделать немножко больше, чем-то, что ему и так легко дается. Ребенок еще не в состоянии справиться с заданием самостоятельно, поэтому решает поставленную задачу при помощи взрослых. И таким образом, Л.С. Выготский сделал следующие выводы:

- обучение создает зону ближайшего развития, которая затем переходит в сферу актуального развития;

- обучение двигает вперед развитие, опираясь не только на созревание функции, но и на те, которые еще созревают. Обучение должно идти вперед развития.

- педагогика должна ориентироваться не на вчерашний, а на завтрашний день развития (зона ближайшего развития ребенка) [13,1].

Бине считал важной характеристикой интеллекта наиболее сложные психические процессы, такие как способность к суждениям, память и воображение. Базовым понятием в измерении интеллекта он считал норму и отклонение от нормы.

Ганс Айзенк говорил о различных видах интеллекта: биологическом (особенности функционирования головного мозга), психометрическом, социальном (адаптация к социуму). Фундаментальным для

психологии, Айзенк считал, генетически детерминированный биологический интеллект. Причем основным показателем интеллекта, по мнению этого ученого, является скорость выполнения различных заданий и особенно скорость реакции выбора. Это, Айзенк обозначил, как - «индивидуальный когнитивный ресурс».

В рамках теории способностей Б. М. Теплов (Теплов, 1961) считал, что чем больше развита у человека способность, тем успешнее он выполняет определенную деятельность, быстрее ею овладевает, а процесс овладения деятельностью и сама деятельность даются ему субъективно легче, чем обучение или работа в той сфере, к которой у него способности отсутствуют. Он полагал, что способности зависят от задатков. Он не включал в способности знания и умения. Однако с психометрической точки зрения совершенно невозможно отделить знания и умения от задатков. Отсюда возникает большая проблема в измерении способностей – до сих пор идет спор, что такое способности и чем они больше обусловлены – биологическими или социальными факторами.[10]

Первые исследователи интеллекта приравнивали его к простейшим психофизиологическим функциям. Представители данного подхода (Ф. Гальтон, Р. Кеттелл) считали индивидуальные различия между людьми врожденными. Далее интеллектом стали обозначать высшую психологическую функцию достигнутый к каждому возрастному периоду уровень психического развития определялся как «коэффициент интеллекта».

Затем тестологическая парадигма разделилась на два разных подхода трактовки природы умственных способностей: первая признавала общий фактор (G), который в той или иной степени представлен на всех уровнях интеллектуальной деятельности. Вторая – отрицала любое общее начало интеллектуальной деятельности, а утверждала существование множества независимых интеллектуальных способностей (Д. Гилфорд, Л. Терстоун и др.). Позднее, тестологические теории расширяли свое представление об интеллекте и стали включать в его рассмотрение нетрадиционные для неговиды (кинестетический, личностный, музыкальный, социальный).

М.А. Холодная, проанализировав множество психологических теорий и подходов выявления внутренних механизмов интеллектуальной деятельности, составила их классификацию: социокультурный подход (Дж. Брунер, Л.С. Выготский, А.Р. Лурия и др.); генетический подход (Ж. Пиаже, Д.ж. Чарлсвот и др.); процессуально-деятельный (Л.А. Венгер, П.Я. Гальперин, А.Н. Леонтьев, С.Л. Рубинштейн и др.); образовательный (З.И. Калмыкова, Н.А. Менчинская, Э. Толмен и др.); информационный (Р. Стернберг, М. Холланд и др.); феноменологический (М. Вертгеймер, К. Дункер, В. Келер, Р. Мейли и др.); функционально-уровневый (Б.Г. Ананьев, Б.М. Величковский и др.); структурно-интегративный (Л.М. Веккер, М.А. Холодная и др.); системно-структурный (Х. Вернер, Н.И. Чуприкова и др.) [6]

Оценка интеллектуального развития.

В практике психоневрологов, неврологов и педиатров актуальным остаётся вопрос более раннего выявления отставания ребёнка в интеллектуальном развитии, оптимальным для этого возрастом является дошкольное детство, когда ребенок, обладая большой чувствительностью и пластичностью нервной системы, высоким уровнем компенсаторных возможностей, особенно податлив к психологической коррекционной помощи.

В то же время быстрые темпы развития ребенка в преддошкольном и дошкольном возрасте, а также отсутствие каких-либо требований к ребенку со стороны родителей и воспитателей детских садов, могут оставить без должного внимания различные отклонения ребенка от нормального развития. Эти незамеченные или показавшиеся незначительными отклонения в развитии ребенка дошкольника подчас приводят к выраженным сдвигам, когда ребенок начинает обучение в школе. Особые трудности возникают в дифференциальной диагностике нижней границы нормы интеллектуального развития и задержки развития у детей, а также задержки развития церебральноорганического генеза и легкой степени умственной отсталости.

Только комплексный клиникопсихологический метод, с использованием таких методов как беседа, наблюдение, анализ анамнестических данных, психометрические тесты, сочетающие в себе количественный и качественный анализ получаемых данных, позволяет не только определить уровень интеллектуального развития ребенка относительно возрастного норматива, но и понять, какими путями ребенок пришел к данному результату, каков его потенциал, каковы его динамические характеристики, «зона ближайшего развития», быстрота обучения, мотивация, особенности личности и др.

В качестве неотъемлемой части любого тестирования выступают понятия нормы и стандартов.

Впервые использовал показатель IQВ. Штерн в 1911 г. IQ – коэффициент интеллекта, показывающий отношение умственного возраста (УВ) к хронологическому (ХВ); высчитывается по формуле:  $IQ = (УВ / ХВ) \times 100$

На основе идентичной формулы Ж.Лаком была предложена шкала оценки моторного и индивидуального развития детей 1-36 месячного возраста, сопоставляющая средний фактический возраст по 8 направлениям с хронологическим.

Д. Векслер предложил на репрезентативной выборке испытуемых статистически обоснованную классификацию уровней интеллекта. В соответствии с этой классификацией производится интерпретация IQпоказателей методики (табл. 1).

Таблица 1.

Классификация уровней интеллекта (по И. Н. Гильяшевой, 1987)



| № | IQ      | Уровень интеллектуального развития | % популяции |
|---|---------|------------------------------------|-------------|
| 1 | 130 и > | Очень высокий                      | 2,2         |
| 2 | 120-129 | Высокий                            | 6,7         |
| 3 | 110-119 | Хорошая норма                      | 16,1        |
| 4 | 90-109  | Средний                            | 50,0        |
| 5 | 80-89   | Низкая норма                       | 16,1        |
| 6 | 70-79   | Пограничная зона                   | 6,7         |
| 7 | 69 и <  | Умственный дефект                  | 2,2         |

Пограничная зона при этом, часто соответствует ЗПР.

Что касается более низких оценок, можно ориентироваться по классификации умственной отсталости приведенный в Международной классификации болезней (МКБ, 10й пересмотр):

- 50–69 – легкая умственная отсталость;
- 35–49 – умеренная умственная отсталость;
- 20–34 – тяжелая умственная отсталость;
- меньше 20 – глубокая умственная отсталость.

Последняя обновленная версия WPPSI-IV предусмотрена для детей от 2,5 лет до 7 лет включительно. Полная шкала для детей от 2,5 лет до 4 лет состоит из 5 основных субтестов, а для детей 4-7 лет 6 основных субтестов. Приветствуется применение и дополнительных субтестов.

Показатель “Вербальная компетенция” оценивается для детей от 2,5 до 4 лет по субтестам “Рецептивный словарный запас” и “Информация”, а для детей 4-7 лет по субтестам “Информация” и “Сходства”. Зрительно-пространственное мышление в обеих возрастных подгруппах оценивался по субтестам “Сбор кубиков” и “Сбор объекта”. Показатель оперативная память оценивалась в обеих возрастных подгруппах по субтестам “Запоминание картинок” как основной и по дополнительному субтесту “Аквариум”. Показатель “Мышление” оценивался по одноименному основному субтесту. Показатель “скорость действий” оценивался по субтесту “Поиск по примеру”.

Выполнение каждого субтеста оценивают в баллах с их последующим переводом в унифицированные шкальные оценки, позволяющие анализировать разброс. Учитывают общий интеллектуальный коэффициент (IQ), анализируют выполнение каждого задания. Количественная и качественная оценки выполнения испытуемым заданий дают возможность установить, какие стороны интеллектуальной деятельности сформированы хуже и как они могут компенсироваться. Низкий количественный балл по одному или нескольким субтестам свидетельствует об определенном типе нарушений. Выделяют качественные и количественные признаки, характерные для той или иной формы нервно-психической патологии.

Нормативности интеллектуального развития придавал большое значение Л. С. Выготский. Важным является высказанное им положение, что «для динамики умственного развития в школе и для продвижения ребенка в школьном обучении определяющей является не столько сама по себе величина IQ, то есть уровень развития на сегодняшний день, сколько отношение уровня подготовки и развития ребенка к уровню требований, которые предъявляются школой. Эту последнюю величину – уровень требований, предъявляемых школой, предложили в педологии называть сейчас идеальным умственным возрастом» (Выготский, 1990).

Справедливо заключение Дружинина, что «весьма надуманными и непродуктивными представляются рассуждения о малой информативности тестов интеллекта для прогноза школьной неуспеваемости. Интеллект определяет лишь верхний, а деятельность – нижний предел успешности обучения, а место ученика в этом диапазоне определяется не когнитивными факторами, а личностными особенностями, в первую очередь учебной мотивацией и такими чертами „идеального ученика“, как исполнительность, дисциплинированность, самоконтроль, отсутствие критичности, доверие к авторитетам» (Дружинин, 1995).

Наиболее эффективным методом в данном случае является диагностика отставания в развитии таких детей и выявление показателей их IQ. Однако поскольку четких границ по показателям IQ между нормой и одаренностью, между нормой и ЗПР, между ЗПР и умственной отсталостью не существует, необходимо учитывать еще и данные клиникопсихологического метода. Поэтому совершенно недопустимым является решение вопроса о направлении, например, ребенка в специальную коррекционную школу только на основании IQ. Необходимо провести комплексное медикопсихологопедагогическое обследование ребенка, анализ его социальной зрелости, эмоциональной устойчивости, физического состояния и др. Для этого нужно учитывать особенности ЗПР и УО.

Следует отметить исследования, в которых изучены отдельные способности детей со специфическими расстройствами [24,25].

На сегодняшний день, для оценки интеллектуально-мнестических нарушений, пользуются терминами по классификациям: МКБ – 10 и DSM-V (год за годом, совершенствующиеся и адаптирующиеся между собой).

Особенности задержки/нарушения развития

Нарушения нервно-психического развития в МКБ-10 и DSM-IV представлены в разделе «Расстройства, обычно впервые диагностируемые в младенческом, детском и подростковом возрасте», а в DSM-V составляют самостоятельный раздел «нарушения нервно-психического развития».

Диапазон клинических форм – от специфических когнитивных дефицитов и трудностей обучения до общего отставания в интеллектуальном развитии. Термин «общая интеллектуальная недостаточность» (расстройство развития интеллекта) заменил «умственную отсталость» в DSM-IV.

Общая задержка развития (global developmental delay) - характеризуется значительным отставанием по двум или более сферам: моторики, речи, логического мышления, социально-эмоционального и адаптивного поведения. Эта формулировка предваряет диагноз умственной отсталости у пациентов раннего возраста (до 5 лет включительно) [4].

Ещё в работах К. С. Лебединской (Лебединская, 1982) выделялись четыре основных варианта ЗПР:

- конституционального происхождения;
- соматогенного происхождения;
- психогенного происхождения;
- церебральноорганического генеза.

Клиникопсихологическая структура каждого варианта задержки развития отличается своеобразным соотношением интеллектуальных и эмоциональноволевых нарушений.

В структуре психического дефекта у детей с задержкой развития на первый план могут выступать незрелость эмоциональноволевой сферы с неярко выраженными интеллектуальными нарушениями, а также замедленное развитие интеллектуальных процессов.

Задержка развития конституционального происхождения наблюдается у детей с психофизическим инфантилизмом. Термин «инфантилизм» был введен французским невропатологом Е. Ласегом в 1864 г. для обозначения сохраняющихся у некоторых взрослых людей физических и психических признаков, свойственных детям. Немецкий психиатр Г. Антон (Anton, 1908) применил термин «инфантилизм» по отношению к детям с задержкой психического развития. В современной психиатрической литературе термином «психический инфантилизм» обозначают личностную незрелость.

Эмоциональная сфера детей с психофизическим инфантилизмом как бы находится на более ранней ступени развития, соответствуя психофизическому складу ребенка более раннего возраста. Их эмоции отличаются яркостью и живостью, наблюдается преобладание эмоциональных реакций в поведении, игровых интересов, повышенная внушаемость и недостаточная самостоятельность. Особые трудности дети с психофизическим инфантилизмом испытывают в начале обучения в школе. Им трудно длительно сосредоточиваться на задании, усидеть на уроке, подчиняться правилам дисциплины.

Незрелость эмоциональноволевой сферы у детей с психофизическим инфантилизмом проявляется в особенностях их интеллектуальной недостаточности. У них наблюдается преобладание конкретнообразного мышления над абстрактнологическим. Исследования выявили у них достаточную сформированность мыслительных операций, но неравномерную познавательную активность, что снижает продуктивность их интеллектуальной деятельности. Немаловажное место в структуре задержки психического развития у детей с психофизическим инфантилизмом занимает выраженная истощаемость внимания, особенно при интеллектуальных нагрузках (Сафади, 1997). В процессе игровой деятельности продуктивность внимания у них улучшается. Это указывает на зависимость интеллектуальной продуктивности от мотивации у детей с психофизическим инфантилизмом.

В структуре особенностей психического развития у детей с соматогенной формой задержки развития, так же как и при психофизическом инфантилизме, наблюдается эмоциональная незрелость. Если при психофизическом инфантилизме эмоциональная незрелость обусловлена, как правило, незрелостью мозга, то при соматогенной форме причиной эмоциональной незрелости чаще всего являются длительные хронические заболевания, которые в значительной степени тормозят развитие активных форм деятельности и способствуют формированию таких личностных особенностей, как боязливость, робость, неуверенность в своих силах. Постоянная астения, отмечаемая у детей в связи с длительными соматическими недугами, в значительной степени негативно отражается на умственной работоспособности. У них наблюдается неустойчивое внимание, снижение объема памяти, нарушение динамики мыслительной деятельности.

Задержка психического развития психогенного происхождения связана с неблагоприятными условиями воспитания ребенка. Ранняя психическая и социальная депривация, которая наблюдается у большинства безнадзорных детей и детей-сирот, способствует снижению волевых компонентов личности и развитию импульсивности. У многих детей наблюдается выраженное снижение познавательной активности, что негативно отражается на интеллектуальной продуктивности.

Задержка развития церебральноорганического генеза наиболее часто встречается в детском возрасте и отличается большей выраженностью нарушений высших корковых функций в сравнении с другими формами задержки развития. Причина данной формы – органическое поражение центральной нервной системы на ранних этапах онтогенеза. В западной литературе эта форма ранее описывалась, как «ранний детский органический синдром», «минимальная мозговая дисфункция», «интеллектуальная недостаточность». Интеллектуальная недостаточность в данной группе связана главным образом с нарушениями интеллектуальной деятельности и предпосылок интеллекта, обусловленными остаточными явлениями органического поражения головного мозга вследствие мозговых инфекций и травм. Церебральноорганическая недостаточность определяет структуру психического дефекта



и становится очевидной как в нарушении эмоциональной сферы, так и в развитии познавательных процессов.

Учитывая психологопедагогические параметры, можно выделить четыре основные группы детей с задержкой развития.

1. Дети с относительно сформированной психической, но со сниженной познавательной активностью. В этой группе наиболее часто встречаются дети с задержкой развития вследствие психофизического инфантилизма и дети с соматогенной и психогенной формами.

2. Дети с неравномерным проявлением познавательной активности и продуктивности. Эту группу составляют дети с легкой формой задержки развития церебральноорганического генеза, с выраженной задержкой развития соматогенной формы и с осложненной формой психофизического инфантилизма.

3. Дети с явным нарушением интеллектуальной продуктивности, но со сформированной познавательной активностью. В эту группу входят дети с задержкой развития церебральноорганического генеза, у которых наблюдается выраженная дефицитарность отдельных психических функций (памяти, внимания, гнозиса, праксиса).

4. Дети, для которых характерно сочетание низкого уровня интеллектуальной продуктивности и слабо выраженной познавательной активности. В эту группу входят дети с тяжелой формой задержки развития церебральноорганического генеза, у которых наблюдается первичная дефицитарность в развитии всех психических функций: внимания, памяти, гнозиса, праксиса и др., а также недоразвитие ориентировочной основы деятельности.

В диагностике задержки последнее слово остается за длительным клиникопсихологическим изучением. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что психологопедагогическая диагностика задержки психического развития должна иметь важнейшей своей целью не только установление факта отставания в развитии, но и раскрытие своеобразия проявлений этого отставания [5,23].

Определение, используемое в основном в зарубежной психиатрии, выделяет три основных критерия умственной отсталости или как по DSM5 нарушения развития:

- 1) уровень интеллекта ниже 70;
- 2) наличие существенных нарушений в двух и более сферах социальной адаптации;
- 3) указанное состояние наблюдается с детского возраста. (DSM-V).

Оценка тяжести в большей степени основывается на характеристиках адаптивного функционирования, а не на показателях IQ. Адаптивное функционирование – оценка по трем сферам: (обучение (академическая); социальные контакты; практические (повседневные) навыки).

Классификация дизонтогенетических расстройств по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения направлена на целостный, клиникопсихологический анализ дизонтогенетических свойств. По этим рекомендациям выделяются четыре основных оси (направления) диагностики:

- первая ось – характеристика клинического синдрома;
- вторая ось – определение интеллектуального уровня от легкой до глубокой отсталости;
- третья ось – этиологический анализ, то есть учет биологических факторов дизонтогенеза;
- четвертая ось – учет соответствующих психосоциальных влияний (нарушение семейных взаимоотношений, социальная и психическая депривация)[5].

Обзор предложен практикующим врачам (не только психоневрологического профиля), для ознакомления и применения в практике: для правильной трактовки определённых понятий, своевременного выявления патологии и постановки правильного диагноза – залога успешного лечения.

#### Список литературы:

- 1.El-Ella, S. S. A., Tawfik, M. A. M., Barseem, N. F., & Elatabany, A. M. A. M. (2017). Assessment of intellectual development in preschool children in the East of Menoufia Governorate, Egypt. *Menoufia Medical Journal*, 30(3), 741.
- 2.Aggarwal, A., Mittal, H., Patil, R., Debnath, S., & Rai, A. (2013). Clinical profile of children with developmental delay and microcephaly. *Journal of neurosciences in rural practice*, 4(3), 288.
- 3.Aubry, A., & Bourdin, B. (2018). Short Forms of Wechsler scales assessing the intellectually gifted children using simulation data. *Frontiers in Psychology*, 9, 830.
- 4.Bednarek, N., & Motte, J. (2006). Developmental delay and epilepsy. *Epileptic disorders*, 8(1), 17-21.
- 5.Goertzel, B. (2013). The Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI): A Brief Overview.
- 6.Eom, S., Fisher, B., Dezort, C., & Berg, A. T. (2014). Routine developmental, autism, behavioral, and psychological screening in epilepsy care settings. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 56(11), 1100-1105.
- 7.Feder, K. P., & Majnemer, A. (2007). Handwriting development, competency, and intervention. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(4), 312-317.
- 8.Garfinkle, J., & Shevell, M. I. (2011). Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatric neurology*, 44(2), 88-96.
- 9.Kim, G. H., Eun, S. H., & Byeon, J. H. (2011, October). Attention deficit hyperactivity disorder in epileptic children with developmental delay. In *ANNALS OF NEUROLOGY* (Vol. 70, pp. S140-S141). COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA: WILEY-BLACKWELL.
- 10.Nasir, M., Jehangir, M., Ahmed, R. N., Khan, E., & Ahmad, A. (2018). Hemiconvulsion Hemiplegia Syndrome in a young boy with developmental delay. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical*



Association, 68(4), 656-659.

11. Nasr, J. T., Gabis, L., Savatic, M., & Andriola, M. R. (2001). The electroencephalogram in children with developmental dysphasia. *Epilepsy & Behavior*, 2(2), 115-118.

12. Rashmi, Tomar & Archana, Kumari. (2017). Cognitive Development of Children in Private Franchise Preschool. *Int J Recent SciRes*. 8(2), 15494-15499.

13. Shevell, M. I., Ashwal, S., Donley, D., Flint, J., Gingold, M., Hirtz, D., ... & Sheth, R. D. (2003). Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 60(3), 367-380.

14. Toffalini, E., Pezzuti, L., & Cornoldi, C. (2017). Einstein and dyslexia: Is giftedness more frequent in children with a specific learning disorder than in typically developing children?. *Intelligence*, 62, 175-179.

15. van Viersen, S., de Bree, E. H., Kroesbergen, E. H., Slot, E. M., & de Jong, P. F. (2015). Risk and protective factors in gifted children with dyslexia. *Annals of dyslexia*, 65(3), 178-198.

16. Vyhodskiy, L.S. (1991). *Pedahohicheskaya psikhohiya [Pedagogical psychology]*. Moskva. Pedahohika – Moscow. Pedagogy, 479.

17. Druzhinin, A. & Druzhinin, O. (2018). Vash rebyonok ot 0 do 7 let. Kak razvit intellekt vasheho malysya [Your child is from 0 to 7 years old. How develop intelligence of your child]. Tsentrpolihraf, 191.

18. Druzhinin, V.N. (2000). *Psikhohiya obshikh sposobnostei [Psychology of generalabilities]*. Piter, 368.

19. Zavodenco, N.N., & Nemkova, S.A (2007). Narusheniya razvitiya I kohnitivnye disfunktsii u detei s zabolevaniyami nervnoi sistemy [Disturbance of development and cognitive dysfunctions of children with sickness of nervous system]

20. Ilina, M.N. (2011). *Psikhohicheskaya otsenka intellekta u detey [Intelligence psychological assessment of children]*. Sankt-Peterburh.

21. Lyovina, I.A. (2009). *Kohnitivnaya differentsirovannost kreativnykh detei doshkolnoho vozrasta [Cognitive differentiations of preschool-age creative children]*. Moskva.

22. Martsenkovskaya, T.D. (2008). *Diahnostika psikhicheskoho razvitiya detei [Diagnostics of mental development of children]*. Posobiye po prakticheskoi psikhohii, Linka-Press, 176.

23. Morozova, L.V., & Zvyahina, N.V. (2003). Uroven razviviya strukturnykh komponentov zritelnoho vospriyatiya detey kak pokazatel psikhofiziologicheskoy zrelosti [Level of development of structural components of visual perception as figure of psychophysiological ripeness]. *Vestnik Pomorskoho universiteta*, 2(4), 48-55.

24. Ravenko, E.M. (2014). *Razvitiye intellekta v potsesse vzrosleniya [Development of intelligence in maturation process]*. *Obrazovaniye I nauka*, 6, 115.

25. Shcherbakova, T.A. (2009). *Issledovaniya urovnya I dinamiki intellektualnoho razvitiya detei doshkolnoho I mladshheho shkolnoho vozrasta [Research of level and dynamics of intellectual growth of children pre-school and young-schoolage]*. *Molodoy uchyonyi*, 2, 324-327.



# CORRECTION OF VAGINAL MICROBIOCENOSIS IN THE EARLY STAGES OF PREGNANCY

**Mahfuza Mubinovna Rakhmatullaeva, Saodat Umarovna Gafarova, Nozima Karimovna Soliyeva**

*Department of Obstetrics and Gynecology, Bukhara, Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan*

**Citation:** Rakhmatullaeva M.M., Correction of vaginal microbiocenosis the early stages of pregnancy. Journal of Biomedicine and Practice 2018, vol. 1, issue. 4, pp.17–19

Received 13 December 2018

Accepted 23 December 2018

**Corresponding author:** Rakhmatullaeva M.M., Bukhara State Medical Institute, 200118, 1 A.Navoi street, Bukhara, Republic of Uzbekistan, 200118, tel: +9983652230050, fax: +9983652231753, E-mail: buxdti\_atm@edu.uz

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-4-3>

## ANNOTATION

Studies in recent years show that bacterial vaginosis is a disease that can cause serious reproductive health problems and complications of pregnancy. The question of the choice of the drug, especially in the first trimester of pregnancy, when the use of antibacterial therapy is limited, remains an urgent problem. An alternative and optimal option for the treatment of bacterial vaginosis in pregnant women in the first trimester of pregnancy is a seven-day course of treatment with local use of ascorbic acid, which by the end of treatment in 88.9% of pregnant women forms vaginal normocenosis.

**Key words:** bacterial vaginosis, vaginal microbiocenosis, ascorbic acid.

## Коррекция микробиоценоза влагалища на ранних сроках беременности

**Махфуза Мубиновна Рахматуллаева, Саодат Умаровна Гафарова, Нозима Каримовна Солиева**

*Кафедра акушерства и гинекологии, Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан*

**Контактная информация:** Рахматуллаева М.М., Бухарский Государственный медицинский институт, улица А.Навои 1, Бухара, Республика Узбекистан, 200118, тел: +9983652230050, факс: +9983652231753, E-mail: buxdti\_atm@edu.uz

## АННОТАЦИЯ

Исследования последних лет показывают, что бактериальный вагиноз – это заболевание, которое может вызывать серьезные нарушения репродуктивного здоровья женщины и осложнения беременности. Вопрос выбора препарата, особенно в первом триместре беременности, когда ограничены возможности применения антибактериальной терапии остается актуальной проблемой. Альтернативным и оптимальным вариантом лечения бактериального вагиноза у беременных в I триместре беременности является семидневный курс лечения местным применением аскорбиновой кислоты, который к концу лечения у 88,9% беременных формирует нормоценоз влагалища.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, микробиоценоз влагалища, аскорбиновая кислота.

## Introduction

Bacterial vaginosis is a pathology of the vaginal ecosystem caused by an imbalance manifested by a decrease in the number of fermenting lactobacilli with a simultaneous increase in the number of opportunistic microorganisms. Bacterial vaginosis is associated with a number of pregnancy complications, including early and late miscarriages, premature birth, premature rupture of membranes, amnionitis, chorioamnionitis, postpartum endometritis [3,5].

Of course, timely detection of bacterial vaginosis and vaginal sanitation can prevent complicated pregnancy [1,2,4]. At the same time, the question of choosing a drug, especially in the first trimester of pregnancy, is still relevant. Most treatment regimens for bacterial vaginosis contain metronidazole, the absence of fetotoxic effect of which in the early stages of pregnancy is not proven. The literature available to us contains limited data on the treatment of bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy, due to insufficient information about the absence of teratogenic action of etiotropic drugs on the embryo.

Thus, the search for methods of prevention and treatment of bacterial vaginosis, in women in the



first trimester of pregnancy, when the use of antibacterial therapy is limited, remains relevant.

Purpose of research: to evaluate the effectiveness of topical use of ascorbic acid for the treatment of bacterial vaginosis in women in the early stages of gestation.

Material and methods of research.

We observed 18 women with a gestation period of up to 12 by 18 weeks. The main reasons for visiting a doctor were the presence of pathological secretions from the genital tract, itching and burning in the vagina and perineum.

All women underwent bacterioscopic examination of smears from the cervical canal and vagina, PCR-diagnosis of major sexually transmitted diseases (gonorrhea, chlamydia, trichomoniasis, herpes infection). For the diagnosis of bacterial vaginosis was used to determine the pH content of the vagina and the "amine test". Microscopic examination of gram-stained vaginal smears were determined leukocyte reaction, the total number of microbial cells and their morphology, the presence of "key cells" – epithelial cells with adhered to them grammaticality bacteria. The qualitative assessment of microflora was carried out by morphotypes and tinctorial properties. The microflora was quantified by calculating the average number of cells of different morphotypes in 3 fields of view of the microscope.

The results of the study were subjected to statistical processing using statistical software packages Statistica for Windows with the calculation of the arithmetic mean and its standard error ( $M \pm m$ ). Differences between the compared groups were considered significant at  $p \leq 0.05$ .

The results and discussion.

Characteristic features of bacterial vaginosis a positive amine test was observed in all women, the pH of the vaginal environment in the range of 4.5-6 – 66.7% and  $pH > 6$  – 33.3% of women.

Microscopic examination of vaginal smears stained with gram revealed the following pattern: leukocytes single (55.5%) and less than 10 in the field of view (44.5%), epithelial cells in large (77.7%) quantity, «key cells» (94.4%), microorganisms in large (102-103 in p/HR) (61.1%) and massive ( $>103$  in p/HR) (38.9%) quantities.

The number of lactobacilli in smears was insignificant, while gram-negative sticks dominated in 72.2%, representatives of coccal microflora in 33.3% of smears. Yeast-like fungi of the genus *Candida* were found in 27.8% of smears in the form of budding forms-the intermediate phase of vegetation.

The ascorbic acid preparation was used intravaginally 1 tablet once a day for 7 days. An important advantage of the drug is the possibility of its use at any stage of pregnancy and lactation, unlike drugs with anti-anaerobic activity, the use of which is allowed only from the II trimester of pregnancy. 27,8% of women who are diagnosed with fungi of the genus *Candida* by microscopy of smears was additionally administered topically one of the antimycotic drugs. Repeated studies were carried out a month after treatment.

After treatment of bacterial vaginosis in women revealed leveling criteria R. Amsel: negative amine test, vaginal pH below 4.5, the lack of» key « cells in smears. The total number of microorganisms decreased to 102 in p/HR in 83.3% of smears ( $P < 0.001$ ) due to the elimination of gram-negative sticks, cocci and fungi. Lactobacilli dominated in 88.9% of smears.

Conclusions: an Alternative and optimal treatment option for bacterial vaginosis in pregnant women in the first trimester of pregnancy is a seven-day course of topical ascorbic acid, which by the end of treatment in 88.9% of pregnant women forms vaginal normocenosis. Ascorbic acid preparations for topical use are well tolerated, can be used for a long time in the treatment and prevention of bacterial vaginosis.

## References

1. Voroshilina, E. S., Tumbinskaya, L. V., Donnikov, A. E., Plotko, E. EH., & Hayutin, L. V. (2010). Biocenoz vlagalishcha s tochki zreniya kolichestvennoj PCR: izmeneniya i korrakciya vo vremya beremennosti [Vaginal biocenosis in terms of quantitative PCR: changes and correction during pregnancy]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, 3(68), 108.
2. Melkumyan, A. R., Pripitnevich, T. V., Ankirskaya, A. S., Trofimov, D. YU., Murav'eva, V. V., Mullabaeva, S. M., & Zav'yalova, M. G. (2013). Vidovoj sostav laktobakterij pri razlichnom sostoyanii mikrobioty vlagalishcha u beremennyh [The species composition of lactobacilli in various states of the vaginal microbiota in pregnant women]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, 15(1), 72.
3. Safronova, M. M., & Grenkova, YU. M. (2009). Narushenie sostoyaniya vlagalishchnogo mikrobiocenoza: sovremennye metody korrakcii [Violation of the state of vaginal microbiocenosis: modern methods of correction]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, (6), 102-106.
4. Usova, M. A. (2010). Kliniko-diagnosticheskie aspekty disbioza vlagalishcha i terapiya bakterial'nogo vaginoza u zhenshchin v rannie sroki beremennosti [Clinical and diagnostic aspects of vaginal dysbiosis and treatment of bacterial vaginosis in women in early pregnancy]. Diss. kand. med. nauk. Samara.



5. Roberts, C. L., Morris, J. M., Rickard, K. R., Giles, W. B., Simpson, J. M., Kotsiou, G., & Bowen, J. R. (2011). Protocol for a randomised controlled trial of treatment of asymptomatic candidiasis for the prevention of preterm birth [ACTRN12610000607077]. *BMC pregnancy and childbirth*, 11(1), 19.



# IMMUNOPATOGENESIS OF CHRONIC GASTRITIS AND ITS ROLE IN CARCINOGENESIS

**Guzal Naimovna SOBIROVA<sup>1</sup>, Umida Kurbanovna ABDULLAEVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

**Citation:** Sobirova G.N., Abdullaeva U.K., Immunopatogenesis of chronic gastritis and its role in carcinogenesis. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue. 4, pp.20–27

Received 23 October 2018

Accepted 21 November 2018

**Corresponding author:** SOBIROVA G.N., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Yunusabad district, st. Khurshida, 4, 100084 Uzbekistan, tel: +998712353063, E-mail: info@therapy.uz

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-4-4>

## ANNOTATION

In the review risk factors which transformations chronic atrophic a gastritis in a stomach cancer promote are analyzed. The characteristic of precancer conditions as increase in risk of development of a cancer of a stomach is given. Processes of a chronic inflammation, an atrophy, intestinal metaplasia, displasia and risk of formation adenocarcinoma of stomach are estimated. As risk factor of a cancer of a stomach definition of subtypes intestinal metaplasia is offered, dividing on full and incomplete taking into account decrease in an expression gastric mucin MUC1, MUC5AC and MUC6. The role of a genetic susceptibility of an organism to infected H pylori, the factors of its pathogenicity promoting metaplasia epithelium is analyzed. It is proved that the combination virulence a microorganism and a genetic susceptibility of the owner conducts to heavier chronic inflammation and faster progressing of a cancer of a stomach, at least, for intestinal type the role of genetic polymorphism interleukins in pathogenesis gastric carcinogenesis is revealed. The association of risk of development of a cancer of a stomach with genotypes interleukins 1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T, and a genotype \*2/\*2 the antagonist of a receptor interleukins 1 with the relation of chances 2,5 is established; 2,6 and 3,7 for development of a cancer of a stomach at homozygous These carriers alleles in comparison with not carriers. Also role Toll-like of receptors 4 types (TLR4), participating in recognition H. pylori is established. Development of the superfluous immune answer of the owner is connected with receptors of this type, leading to damage of a mucous membrane at H. pylori-infected persons. In particular, carriers TLR4+896A>G polymorphism have heavier atrophy of a stomach and inflammation degree, and also the raised risk a stomach cancer

**Key words:** chronic gastritis, stomach mucous membrane, stomach cancer, intestinal metaplasia, an atrophy, Helicobacter pylori, gastrin, pepsinogen, interleukin.

## Иммунопатогенез хронического гастрита и его роль в канцерогенезе

**Гузал Наимовна СОБИРОВА<sup>1</sup>, Умида Курбановна АБДУЛЛАЕВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Контактная информация:** Собирова Г.Н., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Юнусабадский район, ул. Хуршида 4, 100084 Узбекистан, тел: +998712353063, E-mail: info@therapy.uz

## АННОТАЦИЯ

Проанализированы факторы риска, способствующие трансформации хронического атрофического гастрита в рак желудка. Дана характеристика предраковых состояний в порядке увеличения риска развития рака желудка. Оценены процессы хронического воспаления, атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии и риск формирования аденокарциномы желудка. В качестве фактора риска рака желудка предложено определение подтипов кишечной метаплазии, разделяя на полную и неполную с учетом снижения экспрессии желудочных муцинов MUC1, MUC5AC и MUC6. Проанализирована роль генетической восприимчивости



организма к инфицированности *H. pylori*, факторы его патогенности, способствующие метаплазии эпителия. Доказано, что сочетание вирулентности микроорганизма и генетической восприимчивости хозяина ведет к более тяжелому хроническому воспалению и более быстрому прогрессированию рака желудка, по крайней мере, для кишечного типа. Выявлена роль генетического полиморфизма интерлейкинов в патогенезе желудочного канцерогенеза. Установлена ассоциация риска развития рака желудка с генотипами интерлейкина 1 (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T, и генотипом \*2/\*2 антагониста рецептора интерлейкина 1 с отношением шансов 2,5; 2,6 и 3,7 для развития рака желудка у гомозиготных носителей этих аллелей по сравнению с не носителям. Также установлена роль Toll-like рецепторов 4 типа (TLR4), участвующих в распознавании *H. pylori*. Именно с рецепторами этого типа связано развитие избыточного иммунного ответа хозяина, приводящее к повреждению слизистой оболочки у *H. pylori*-инфицированных лиц. В частности, носители TLR4+896A>G полиморфизма имеют более тяжелую атрофию желудка и степень воспаления, а также повышенный риск некардиального рака желудка.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофия, хеликобактерпилори, гастрин, пепсиноген, интерлейкин.

For a number of years of our own research, we studied the immunopathogenesis of acute and chronic gastritis (CG), peptic ulcer disease based on literature data. However, the issues of the relationship of chronic atrophic gastritis (CAG) with the risk of gastric adenocarcinoma remained unaffected, and besides, in clinical practice, insufficient attention is paid to this. It has been established that the risk of developing stomach cancer increases exponentially depending on the stage and severity of atrophic gastritis. At the same time, patients with severe atrophy increase by approximately 9–16 times compared with the risk in patients with a healthy gastric mucosa (GI). CG is the most common (50–80%) disease of the gastrointestinal tract among the adult population of the globe. CG involves the presence of a chronic pathological process that is morphologically characterized by inflammatory and dystrophic changes in the coolant with symptoms of disruption of cellular renewal, progressive atrophy, functional and structural restructuring with a variety of clinical signs.

Independent diagnosis of chronic hepatitis does not have a large direct clinical significance. According to the classification concept, the concept of CG embeds a purely morphological approach and none of the four modern classifications (Sydney 1990; Houston 1994, modified 1990 Sydney system; OLGA-2008 classification and OLGIM-2010 classification) does not contain a section on evaluation of clinical manifestations. This is partly due to the often asymptomatic course of chronic hepatitis, and if any clinical manifestations do occur, they are usually associated with concomitant functional, primarily dyskineticgastroduodenal disorders. The conceptual view in foreign gastroenterology on chronic hepatitis from a morphological point of view is due to the need for early screening of dysregenerative-dystrophic processes and the severity of the progression of structural changes in coolant with a certain unfavorable prognosis. In particular, atrophy and intestinal metaplasia, common pathological changes, constitute the background against which epithelial dysplasia and intestinal-type gastric adenocarcinoma develop [1, 2, 4]. Thus, CAG, especially the extent and topography of trophic / metaplastic changes. Many new ideas on the pathogenesis of chronic hepatitis, as well as its connection with the development of duodenal ulcer / stomach and non-cardiac gastric cancer, were introduced in 1982 by *N. pylori* bacteria. Today, there is no doubt the association between *N. pylori* and gastric cancer. Back in 1994, the International Agency for Research on Cancer (IARC) recognized this infection as a 1st order carcinogen because of its epidemiological connection with gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma of the stomach [3, 9]. The so-called phenotypes of chronic *H. pylori*-associated gastritis are formed [5] (Table 1) Of particular interest is the chronic «gastritis phenotype» chronic atrophic multifocal gastritis, which occurs in countries with a high incidence of gastric cancer and which is the morphological phenotype and result (with with a few exceptions) prolonged *H. pylori* infection in more than half of infected individuals [4, 8]. Only less than 5–10% of the cases of CAG occur in autoimmune (type A, diffuse stomach) associated with B12-deficient anemia. Considering the fact that atrophy of coolant can occur in 1–5% of cases in people under 30 years of age [5, 7], CAH is currently an important medical and social problem. In Finland, chronic and severe atrophic gastritis is diagnosed in almost 10% of people without clinical symptoms or in patients with dyspepsia over 50 years of age [24]. At the same time, despite the general tendency to reduce morbidity and mortality from this pathology, especially in economically developed countries, in the last 15–20 years there has been a tendency to an increase in the incidence of gastric cancer (intestinal form) in young people [10–12]. Thus, the identification and monitoring of patients with previous pretumor states / lesions (precancerous changes), timely screening of *H. pylori* can lead to early diagnosis of gastric cancer. However, there are no clear recommendations for a unified approach to managing patient data. At the same time, the standardization of the management of patients with precancerous conditions will make it possible to identify those with the greatest risk. In addition, it is

necessary to analyze both the main sections of the European clinical guidelines for the management of patients with precancerous conditions and injuries in the stomach (MAPS 2012) and new data on the immunopathogenesis of acute and chronic hepatitis. Pre-cancerous conditions. It is generally accepted that adenocarcinoma of the stomach develops in a pathologically modified mucosa. In this case, CG is always regarded as a mandatory initial link. Japanese experts and the Committee of the World Health Organization proposed to distinguish between precancerous conditions and precancerous changes in the coolant [13, 15]. The first is a clinical concept associated with an increased risk of stomach cancer, the second is a microscopic pathology (tissue morphological changes) - areas where cancer develops more often than in normal tissues. Thus, precancerous conditions are diseases that can lead to cancer. If all precancerous conditions are arranged in order of increasing risk of cancer, then adenomatous gastric polyps should be placed on the first place (polyps, which are benign glandular tumors - adenomas). Such polyps become malignant in 60–70% of cases. Another variant of gastric polyps, the so-called hyperplastic polyps, on the contrary, turn into cancer extremely rarely - the probability of malignancy of these polyps is small and is found in 0.5% of cases; CAG should be ranked second. Due to the wide prevalence of this disease, CG takes one of the leading places in the structure of precancerous conditions. Subsequent precancerous conditions include:

- cancer of the operated stomach (in patients who have previously undergone surgery on the stomach, the frequency of stomach cancer increases by 3-4 times);
- Menetria disease (hypertrophic gastropathy) (transformation into gastric cancer is observed in 15% of cases); - B12-deficient anemia (malignancy in 1-10% of cases); - gastric ulcer (the malignancy of chronic ulcers is observed only in 0.6–1% of cases). Special attention should be paid to the group of patients with “healed ulcers” of the stomach, since cases of morphological verification of cancer have increased in the enlarged (healed) «ulcers». Obvious endoscopic signs of malignancy (malignancy) is not defined. On the site of such an ulcer, normal granulation tissue and mucous membrane may form, into which the tumor grows again, which will create an imitation of peptic ulcer aggravation. In fact, we are talking about primary ulcerative cancer and the tendency in the early stages of epithelialization (healing). Pre-cancerous changes are histologically proven dysplastic changes of the coolant, indicating the progression of the process towards malignant growth, but insufficient to establish cancer at the moment.

Table 1

Genotypes of chronic H. pylori-associated gastritis

| Chronic H. pyloriinfection                 |                            |   |
|--|----------------------------|---|
| UlcerativePhenotype (Duodenum)             | Simplegastritis            | Cancerphenotype (stomach)                               |
| 10–15% ofinfected                          | Mostinfected               | About 1% infected                                       |
| Predominantlyantralgastritis               | Easymixedgastritis         | Mainly gastritis of the body / multiple foci of atrophy |
| ↑↑Gastrin + hypersecretion                 | ↑Gastrin + normalsecretion | ↑↓Gastrin + hypochlorhydria                             |
| Delayed effect on IPP / H2-blocker therapy | Lackofgastricatrophy       | ↓↓pepsinogen I ratio I / II                             |
| Low risk of stomach cancer                 | Noseriousclinicaloutcome   | High risk of stomach cancer                             |

Currently, the development of gastric cancer (primarily «intestinal type») is considered as a multi-stage process that includes the sequence of mucosal changes: chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma. According to R. Corréa, for 30 years in 50% of those infected with H. pylori develop atrophy of the coolant, 40% have intestinal metaplasia, 8% have dysplasia, and 12% have gastric adenocarcinoma. It is known that 25–75% of all types of gastric cancer occur on the background of CAG, which occupies one of the leading places in the structure of precancerous conditions. About 10% of CAG patients develop gastric cancer within 15 years. The risk of developing stomach cancer increases in 18 times in patients with severe atrophic gastritis of the antrum (Table 2). As a risk factor for gastric cancer, atrophic gastritis of the antrum and body is independent in multifocal atrophic gastritis (atrophic gastritis in both departments). The overall risk increases to an extreme degree [10, 16]. Among patients suffering from gastric cancer, normal mucous membrane is extremely rare. The steady progression of mucosal atrophy in persons suffering from chronic hepatitis does not in itself lead to a deterioration of the patient's general condition, but may be a background for the development of other more serious diseases. The development of intestinal metaplasia and subsequent dysplasia is a key point in the development of cancer and



lymphoproliferative processes in the stomach. Metaplasia is a non-tumor change in the cellular phenotype of the tissues of the gastric mucosa. In general, metaplasia is understood to mean the transformation of one type of tissue into another, morphologically and functionally different from the first, while retaining its main species. Currently, intragastric distribution and the degree of intestinal metaplasia are also identified as risk factors for gastric cancer. If atrophic gastritis, as a rule, is diffuse, then intestinal metaplasia is usually multifocal [17, 18]. At the same time, the risk of gastric cancer increases in patients with extensive lesions of the stomach. The presence of intestinal metaplasia increases the risk of gastric cancer by an average of 10 times [19].

A definition of intestinal metaplasia subtypes has been proposed as a risk factor for gastric cancer, dividing into complete and incomplete. When complete («small bowel» or type I), the goblet and absorbing cells are detected, there is a decrease in the expression of gastric mucins MUC1, MUC5AC and MUC6. In case of incomplete («small-colonic» or type IIA / II, and «colonic» or type IIB / III), goblet and cylindrical non-absorbing cells are detected, in which gastric mucins (MUC1, MUC5AC and MUC6) are expressed simultaneously with MUC2. At present, the classifications used also take into account the presence of Paneth cells (complete metaplasia) or architecture changes in the form of a crescent, dedifferentiation, and the absence of Paneth cells (incomplete metaplasia), as well as the nature and type of mucin produced. Another picture of metaplasia, called «metaplasia with the expression of an antispasmodic peptide» - MESP, is described. It is characterized by the expression of the antispasmodic polypeptide TFF2, which is associated with the atrophy of the acid-producing zone. MESP is naturally formed in the body and bottom of the stomach. And it probably has some common characteristics with pseudopyloric metaplasia, and a strong association with chronic *H. pylori* infection and gastric adenocarcinoma [20, 21]. Gastric dysplasia is the penultimate stage of the sequence of gastric carcinogenesis / non-progressive changes and is defined as a histologically unambiguously tumor epithelium with no signs of invasion, and thus is directly precancerous tumor lesion [14, 22]. The correct diagnosis and degree of dysplasia are crucial because they determine both the risk of malignant transformation and the risk of metachronous gastric cancer. The indicated rates of progression of gastric cancer from dysplasia vary from 0 to 73% per year [23-25].

Table 2

The risk of developing gastric cancer in atrophic chronic gastritis

| Histology of the stomach   | <i>H. pylori</i> | Relative risk of gastric cancer 95%, CI | Share in common etiology |
|--|------------------|---|--------------------------|
| Normal   | -                | 1                                       | 0,08                     |
| Non-Atrophic Antral Gastritis or Pangastritis                        | +                | 2 (1-6)                                 | 0,13                     |
| Atrophic antral gastritis (moderate / severe)                        | -                | 4 (2-10)                                | 0,04                     |
| Atrophic gastritis of the body of the stomach (severe atrophy)       | +                | 8 (5-13)                                | 0,027                    |
| Atrophic pangastritis of the body of the stomach (moderate / severe) | +                | 9 (5-16)                                | 0,54                     |

«Intestinal» adenocarcinoma of the stomach is the culmination of the sequence «inflammation - atrophy - metaplasia - dysplasia - cancer.» This multistep cascade of gastric carcinogenesis can be a process that develops from the normal mucosa through chronic non-atrophic gastritis, atrophic gastritis and intestinal metaplasia to dysplasia and gastric cancer [26]. Pathophysiology of the stomach and the secretion of hydrochloric acid in chronic atrophic gastritis. Atrophy naturally implies a violation of the secretory function and physiology of the gastric mucosa. Atrophy of the gastric mucosa leads to a decrease in the secretion of hydrochloric acid, while atrophic changes in the antrum of the stomach lead to impaired secretion of gastrin-17 G-cells (G-17). In CAH, dysregulation of the secretion of acid and pepsinogen (PG), and therefore the feedback mechanism, leads to different degrees of hypochlorhydria or even achlorhydria, and hypo- or hypergastrinemia, depending on whether there is atrophy in the antrum of the stomach or not. The degree of histological changes in CAH has a pronounced negative correlation with the release of hydrochloric acid, as well as with the level of PG-1 or PG-1 / PG-2 in serum / plasma. In severe atrophic gastritis of the body of the stomach and normal mucous membrane of the antrum, intragastric acidity is reduced, the G-cell secretion of the antrum is not inhibited by the feedback mechanism, which leads to hypergastrinemia, and the level of serum G-17 in some individuals may rise to several hundred. pmol / l. Atrophy is accompanied by the appearance of metaplasia of the glands in the atrophically modified mucous membrane (ie, pseudopyloric metaplasia

with / without intestinal metaplasia). Metaplastic glands do not secrete hydrochloric acid or G-17, but to varying degrees acquire the properties of the glands of the mucous membrane of the small or large intestine. With the progression of atrophy, the metaplastic glands and epithelium can become more and more immature, which reflects the transition from intestinal metaplasia of the full type (small intestinal type) to intestinal metaplasia of the immature or incomplete type (colonic type). It is believed that this transition reflects an increasing risk of developing gastric cancer in CAH. The states of hypochlorhydria or achlorhydria in the stomach create conditions for the colonization of other bacteria besides *Helicobacter pylori*, some of them can produce mutagenic and carcinogenic substances. In addition to reducing the release of hydrochloric acid, CAG of the body of the stomach leads to the disruption of the secretion by acid-forming cells of the intrinsic factor necessary for the normal absorption of vitamin B12 in the small intestine. Subsequently, all persons suffering from moderate or moderate CAH of the body of the stomach are at risk of vitamin B12 deficiency, which is often associated with hyperhomocysteinemia. Vitamin B12 is a necessary co-factor for the synthesis of methionine, which in turn plays a key role in the methylation of homocysteine to methionine in all cells, especially in brain cells. The role of the genetic susceptibility of the organism to infection with *H. pylori*. Currently, differences in the carcinogenic potential of *H. pylori* strains are considered to be proven. It is believed that the combination of virulence of the microorganism and the genetic susceptibility of the host leads to more severe chronic inflammation and more rapid progression of gastric cancer, at least for the intestinal type [22, 26]. However, there are no studies of the clinical significance of the genotyping of *H. pylori* strains from the point of view of diagnostics and monitoring of precancerous conditions / lesions of the stomach. The issue of genes and genetic changes, as well as their consequences for gastric carcinogenesis, was repeatedly considered, although their role was not always clear (Table 3). With 50% of the global population infected with *H. pylori*, only a small proportion, less than 2%, develop gastric cancer [20]. In trophic *H. pylori*-associated gastritis, hyperplastic polyps often occur in 25% of cases, however, their malignant transformation is rarely observed - less than in 3% of cases [26].

Table 3  
Phenotypes of *H. pylori*

| Genetichostfactors (polymorphisms)             | Bacterialvirulencefactors        | Exogenousfactors                                |
|--|----------------------------------|---|
| IL-10-511*T                                    | Vac A sl/ml                      | Smoking   |
| IL-1-RN*2*2                                    | Cag A PAI (pathogenicity island) | Food features: salt, lack of antioxidants, etc. |
| IL-10ATA, haplotype: (G-1082A, C-819T, C-592A) |                                  |   |
| TNF- $\alpha$ -308*A                           |                                  |   |
| IL-8-251*A                                     |                                  |   |
| TLR4+896*G (toll-like receptor)                |                                  |   |
| MBL2HYD, haplotype: (Mannose-binding lectin)   |                                  |   |

Chronic *H. pylori*-induced inflammation over time leads to the loss of the normal architectonics of the mucosa, with the destruction of the gastric glands, their replacement with fibrous tissue and intestinal epithelium. These processes are observed in half of *H. pylori*-positive patients and are localized in the areas of greatest inflammation. The risk of atrophy depends on the activity and prevalence of chronic inflammation. In patients with reduced production of acid (hypochlorhydria), rapid colonization of the entire surface of the stomach is observed.

Table 4  
Pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic gastritis

| Effects of <i>H. pylori</i>                             | Stage of pathogenesis   | Damage consequences   |
|---|---|---|
| Direct effects <i>H. pylori</i>                         | Adhesion of <i>H. pylori</i> to epithelial cells, penetration of <i>N. pylori</i> into the epithelial cells   | Direct damaging effect on the epithelium (its "transformation"): dystrophy, necrosis and apoptosis of epithelial cells. Induction of the immuneresponse and inflammatory response |
|   | Production of catalase enzymes, phospholipases (A1, A2, C), proteases, cytotoxins <i>H. pylori</i>            | Alkalization of the medium leading to compensatory hyperproduction of gastrin and hydrochloric acid   |
|   | Inflammatory lymphocytic infiltration   | Persistence and chronic inflammatory response   |
| Компоненты <i>H. pylori</i> ассоциированного воспаления |   | Damage to the vascular endothelium - impaired microcirculation in the mucous membrane   |
|   | Neutrophil infiltration of the mucous membrane - the production of reactive oxygen species (oxidative stress) | Damage to epithelial cells - the development of erosions, ulcers. Damage to deoxyribonucleic acid (DNA) cells - carcinogenesis  |
|   | Pepsin overproduction   | Epidermal growth factor cleavage - impaired epithelial regeneration   |

An outstanding observation was the detection of gastric cancer in patients with a history of gastric ulcer in contrast to patients with a history of duodenal ulcer. The hypothesis was confirmed that, in patients with gastric ulcer, in contrast to patients with duodenal ulcer, decreased secretion of hydrochloric acid, pangastritis, progressive CAG and intestinal metaplasia are detected. The number of sites with loss of gastric glands and intestinal metaplasia increases with time and, although they are not realized in the development of clinical symptoms (asymptomatic in 90% of cases), significantly increase the risk of developing stomach cancer (Table 4). The main determinant of the pronounced degree of inflammation is the content of the virulence factor CagA. In particular, a significant part of the *H. pylori* strains contains the CagA gene, which is a marker of cytotoxicity and is responsible for the production of the so-called CagA protein. A meta-analysis of 16 case-control studies showed that among *N. pylori*-infected patients, infection with CagA-positive (CagA+) strains increases the risk of gastric cancer by 1.64 times [25]. Bacterial virulence factors such as CagA forms with multiple EPIYA-C segments and strains with the VacA harbor signaling region of the s1 and mid-region m1 types are also associated with an increased risk of gastric cancer [23]. Other cytotoxin-associated genes (Cag) pathogenicity islets (PAI) are virulence factors that also include vacuolation toxin (VacA), antigen-binding blood group adhesin (BbA) and external inflammatory protein (OipA). These proteins are encoded in a 40-kilobase DNA segment, which includes a group of about 30 genes, including components of the type IV secretion system. Carcinogenesis is caused not only by genetic abnormalities (changes in DNA sequence), but also by epigenetic changes (a violation of DNA methylation is often observed in the epithelial cells of the stomach in chronic atrophic gastritis). The role of genetic polymorphism of interleukins. In recent years, the role of the genetic polymorphism of interleukins (IL) in the pathogenesis of gastric carcinogenesis has been widely studied. First of all, IL- $\beta$ , an IL-1 receptor antagonist (IL1RA), IL8, IL10 and TNF- $\alpha$ , play an important role in the inflammatory response to *H. pylori* infection and inflammation of the coolant, which leads to atrophy of the mucous membrane and progression of gastric cancer. Confirmed gastric cancer risk with IL-1 genotypes (IL-1B-511 T, IL-1B-31 T, and the genotype \* 2 / \* 2 of the IL-1 receptor antagonist with a ratio of 2.5, 2.6 and 3, 7 for the development of gastric cancer in homozygous carriers of these alleles as compared to non-carriers [18, 24]. IL-1 $\beta$  and IL-1RN \* 2 have been found to be associated with the risk of gastric cancer in people of the white race, but not in Asians [10, 13, 15]. L. Gutierrez-Gonzalez, NA Wright [12] showed zero association in both groups. K. Nozaki, N. Shimizu, Y. Ikehara [15] found an increased risk of gastric cancer for carriers of IL-RN \* 2 specific to the non-



Asian population In the Asian population, a reduction in risk was observed in carriers of IL-1 $\beta$ -31 C. White people who carry TNF- $\alpha$ -308A have an increased risk of developing stomach cancer [5]. It is also proved that functional polymorphisms Toll-like receptors of type 4 (TLR4) involved in the recognition of *H. pylori* underlie an excessive immune response from the host and are associated with mucosal damage in *H. pylori*-infected individuals. In particular, carriers of TLR4 + 896A> G polymorphism have a more severe atrophy of the stomach and a degree of inflammation, as well as an increased risk of non-cardiac gastric cancer [11].

### References

1. Prohorov, A. V., Labunec, I., Kazakevich, O., & Shepet'ko, M. (2014). Rak jeludka u pacientov moloje 30 let [Stomach cancer in patients younger than 30 years]. *EvrAzijskij onkologicheskiy jurnal*, (2), 64-68.
2. Chissov, V. I., Starinskij, V. V., & Petrova, G. V. (2013). Kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') [malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality)]. M.: FP «MNI OI im. PA Gercena» Minzdrava Rossii.
3. Amieva, M. R., & El-Omar, E. M. (2008). Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, 134(1), 306-323.
4. Bernini, M., Barbi, S., Roviello, F., Scarpa, A., Moore, P., Pedrazzani, C., ... & de Manzoni, G. (2006). Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*, 9(1), 9-13.
- Buffart, T. E., Carvalho, B., Hopmans, E., Brehm, V., Kranenbarg, E. K., Schaaïj Visser, T. B., ... & Meijer, G. A. (2007). Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 211(1), 45-51.
- Correa, P. (2004). The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC scientific publications*, (157), 301-310.
- Dinis-Ribeiro, M., Yamaki, G., Miki, K., Costa-Pereira, A., Matsukawa, M., & Kurihara, M. (2004). Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *Journal of Medical Screening*, 11(3), 141-147.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., ... & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*, 49(6), 1374-1403.
- Fuccio, L., Zagari, R. M., Minardi, M. E., & Bazzoli, F. (2007). Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25(2), 133-141.
- Fuccio, L., Zagari, R. M., Eusebi, L. H., Laterza, L., Cennamo, V., Ceroni, L., ... & Bazzoli, F. (2009). Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer?. *Annals of internal medicine*, 151(2), 121-128.
- Guindi, M., & Riddell, R. H. (2001). The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(2), 191-210.
- Gutierrez-Gonzalez, L., & Wright, N. A. (2008). Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Digestive and liver disease*, 40(7), 510-522.
- Maruta, F., Sugiyama, A., Ishizone, S., Miyagawa, S., Ota, H., & Katsuyama, T. (2005). Eradication of *Helicobacter pylori* decreases mucosal alterations linked to gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Journal of gastroenterology*, 40(1), 104-105.
- Mera, R., Fonham, E. T., Bravo, L. E., Bravo, J. C., Piazuelo, M. B., Camargo, M. C., & Correa, P. (2005). Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 54(11), 1536-1540.
- Nozaki, K., Shimizu, N., Ikehara, Y., Inoue, M., Tsukamoto, T., Inada, K. I., ... & Tatematsu, M. (2003). Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer science*, 94(3), 235-239.
- Ohata, H., Kitauchi, S., Yoshimura, N., Mugitani, K., Iwane, M., Nakamura, H., ... & Shimizu, Y. (2004). Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *International journal of cancer*, 109(1), 138-143.
- Pharoah, P. D., Guilford, P., Caldas, C., & International Gastric Cancer Linkage Consortium. (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 121(6), 1348-1353.
- Pimanov, S. I., Makarenko, E. V., Voropaeva, A. V., Matveenko, M. E., & Voropaev, E. V. (2008). *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23(11), 1666-1671.

Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P., Robotis, I., & Margantinis, G. (2007). The long term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 12, 32-38.

Shah, M. A., & Kelsen, D. P. (2010). Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(4), 437-447.

Shimizu, N., Ikehara, Y., Inada, K. I., Nakanishi, H., Tsukamoto, T., Nozaki, K., ... & Tatematsu, M. (2000). Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Research*, 60(6), 1512-1514.

Yamaji, Y., Watabe, H., Yoshida, H., Kawabe, T., Wada, R., Mitsushima, T., & Omata, M. (2009). High risk population for gastric cancer development based on serum pepsinogen status and lifestyle factors. *Helicobacter*, 14(2), 81-86.

Yaghoobi, M., Bijarchi, R., & Narod, S. A. (2010). Family history and the risk of gastric cancer. *British journal of cancer*, 102(2), 237.

Take, S., Mizuno, M., Ishiki, K., Nagahara, Y., Yoshida, T., Yokota, K., ... & Shiratori, Y. (2005). The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *The American journal of gastroenterology*, 100(5), 1037.

Take, S., Mizuno, M., Ishiki, K., Yoshida, T., Ohara, N., Yokota, K., ... & Yamamoto, K. (2011). The long-term risk of gastric cancer after the successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Journal of gastroenterology*, 46(3), 318-324.

Wang, J., Xu, L., Shi, R., Huang, X., Li, S. W. H., Huang, Z., & Zhang, G. (2011). Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*, 83(4), 253-260.



# Жигар хужайраларида кечадиган табиий ўлимнинг морфологик тахлили

Садриддинов А.Ф., Турсунов Э.А., Камолова М.И. Ғуломжонов Ф.Ш., Садриддинова М.А.

*Гистология ва патологик анатомия кафедраси, Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси*

*Одам анатомияси, оператив жарроҳлик ва топографик анатомия кафедраси, Самарқанд давлат тиббиёт институти, Самарқанд, Ўзбекистон Республикаси*

**Ихтибослик учун:** Садриддинов А.Ф., Турсунов Э.А., Жигар хужайраларида кечадиган табиий ўлимнинг морфологик тахлили. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue 4, pp.28–34

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-4-5>

Мақола 2018 йил 30 ноябрда қабул қилинди.

Чоп этиш учун 2018 йил 21 декабрда тавсия этилди.

**Мурожаат учун:** Садриддинов А.Ф., Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳар 100140, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223, тел: +998 (71) 260-31-26, E-mail: mail@tashpmi.uz

## АННОТАЦИЯ

Вояга етган икки хил жинсадаги куён (n=16) ва оқ наслсиз каламушларнинг (n=18) жигар тўқимаси умум морфологик усуллар ёрдамида ишлов берилиб, DN=300M ва JEM-100S русумли микроскоплар остида тахлил қилинди. Жигар хужайраларининг табиий ўлими унинг цитологик механизми асосида икки турга ажратилди. Биринчи турида гепатоцит цитоплазмасида аввало вакуолалар, сўнгра улардан майда пуфакчалар-везикулалар пайдо бўлади, шунинг учун бу апоптозни турини “қайнаётган цитоплазма” деб белгиланди (каламушларда). Сўнгра хужайрани хажми катталашиб юмалоқлашади, хужайра ядроси эса бужмаяди (пикноз). Апоптознинг иккинчи турида гепатоцит цитоплазмаси гомогенлашиб, ацидофил буялади, хужайрани ядроси йирик бўлақларга парчаланadi, кариорексис содир бўлади, шунинг учун апоптознинг бу тури “ядро фожиаси” деб номланди. Қариган, лекин апоптозга учрамаган бир хил гепатоцитлар бутунлигича экструзияга учраб, жигар пластинкасида ажралиб синусоид бўшлиғига чиқарилади. Изланишларимизга кўра цитологик кечиши буйича апоптозни икки турига ажратилди, биринчи турида гепатоцитлар цитоплазмасида апоптотик таначалар-везикулалар шаклида пайдо бўлади ва бу тури кўпроқ каламушларда, иккинчи турида гепатоцит ядроси йирик бўлақларга парчаланadi, бу тури кўпроқ куёнларда учраши аниқланди. Апоптознинг иккала турини якуний босқичида жигар хужайралари пластинкалардан ажралиб, мембранаси ёрилади хужайра ичидаги суюқлик синусоид бўшлиғига оқиб чиқади. Апоптозга учрамаган баъзи “узоқяшовчи” гепатоцитлар экструзияга учраб таначалар қон томир бўшлиғига элиминация бўлади.

**Калит сўзлар:** жигар, морфология, апоптоз турлари, гепатоцитлар экструзияси.

## Морфологический анализ течения естественной гибели печеночных клеток

Садриддинов А.Ф., Турсунов Э.А., Камолова М.И. Ғуломжонов Ф.Ш., Садриддинова М.А.

*Кафедра гистологии и патологической анатомии, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан*

*Кафедра Анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Республика Узбекистан*

**Контактная информация:** Садриддинов А.Ф., Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, 100140, Юнусабадский район, улица Боғишамол 223, тел: +998 (71) 260-31-26, E-mail: mail@tashpmi.uz

## АННОТАЦИЯ

Морфологическими методами исследовали динамику течения апоптоза в печеночных клетках подопытных кроликов (n=16) и белых крыс (n=18). В естественной гибели (апоптоз) печеночных клеток выделены его два типа. При первом типе апоптоза цитоплазма гепатоцита просветляется, возникают мелкие везикулы, поэтому этот тип обозначен нами как «кипящая цитоплазма», чаще встречается у крыс. Затем объем клетки увеличивается и округляется, а ядро пикнотизируется, в финале формируются апоптотические тела, которые элиминируются в синусоиды. Второй тип апоптоза характеризуется гомогенизацией и ацидофильной окраской



цитоплазмы, ядро клетки распадается на крупные конгломераты, происходит кариорексис, поэтому обозначен нами как «ядерная катастрофа». В конце обоих типов клеточная оболочка гепатоцита разрывается и содержимое цитоплазмы выделяется в просвет сосуда. Иногда старые, но не подвергнутые апоптозу «долгоживущие» гепатоциты, отделяются от печеночных пластинок и целиком экструзируются в просвет синусоида. По цитологическому течению в зависимости от преимущественного поражения цитоплазмы или ядра гепатоцита выделены два типа апоптоза. Кроме апоптотической гибели в печени обнаружены явления экстрезии «долгоживущих» гепатоцитов.

Кириш.

Жигар гепатоцитлари порто-веноз градиент доирасидадоимо янгиланиб туради(1,2,3,4,5,6). Градиент портал тракт билан марказий вена орасида жойлашган ва радиал йўналган жигар пластинкаларидан ташкил топган. Градиентни перипортал зоналарида гепатоцитлар бўлиниб кўпаяди, сўнгра хужайралар мураккаб функцияларни бажаришга мослашиб,перивеноз зонада табиий ҳалок бўлади деб тахмин қилинади (7,8,9,10). Аммо хужайраларни табиий ҳалок бўлиши тўғрисида қарама қарши фикрлар, градиент доирасида апоптоз топографияси ҳақида маълумотлар етарлича эмас, буларга сабаб апоптоз топографияси ёруғлик ва электрон микроскопдаги қиёсий таҳлилининг йўқлиги, цитологик кечиш динамикасининг тўлиқ аниқланмаганлиги, умуман олганда, унинг идентификациясини мураккаблиги билан боғлиқ деб қаралади.

Тадқиқот мақсади: лаборатория ҳайвонларидан оқ каламуш ва наслсиз куёнларнинг жигар хужайраларини табиий ҳалок бўлишини цитологик механизмини таҳлил қилишдан иборат.

Материал ва усуллар:

Ишнинг материали сифатида одатдаги виварий шароитида сақланган икки жинсли балоғат ёшидаги наслсиз куён (n=16) ва оқ каламушларнинг (n=18) жигари ишлатилди. Ҳайвонлар этик меъёрларга амал қилган ҳолда енгил эфир наркози остида декапитация йўли билан жонсизлантирилди. Жигар тўқимасини бўлакчалари ўзига хос ишловдан сўнгу, умумморфологик усуллар билан бўялган кесмалар иммерсион объектив остида (x100) DN=300M русумли ёруғлик микроскопи остида таҳлил қилинди. Тўқиманинг бир қисмига электрон-микроскопик тадқиқотлар учун ишловдан ўтказилиб, олинган кесимлар JEM-100S микроскопи остида кўрилди.

Олинган натижалар :

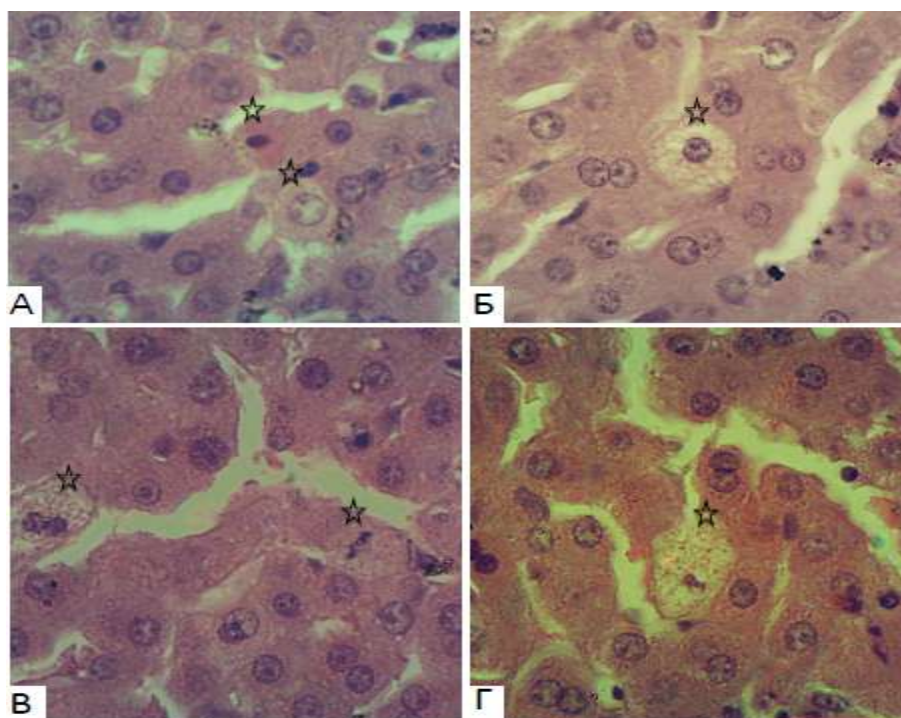
Куён ва каламушларда ҳамжигарининг асосий элементи (гепатоцитлар) порто-веноз градиентни шакллантириб портал тракт билан марказий вена орасида жойлашган. Гепатоцитларни митотик бўлиниши жуда кам (2500:1 хужайра) ва асосан перипортал соҳаларда учраши аниқланди. Табиий ўлимга учраётган хужайралар порто-веноз градиентнинг перивеноз, қисман градиентнинг оралиқ зоналарида учрайди. Одатда, апоптоз бораётган гепатоцитларни цитоплазмасининг яққол оқариши ёки ядросини йирик бўлакчаларга парчаланиши билан атрофдаги хужайралардан ажралиб туради. Бу белгиларни ривожланишига асосланиб апоптозни икки тури: “қайнаётган цитоплазма” (апоптозни биринчи тури-АБТ) ва “ядро фожиаси”- (апоптозни иккинчи тури -АИТ) ажратилди. АБТ кўпроқ каламушларда учраб, аввало гепатоцитларни цитоплазмасида 2-3 та вакуолалар пайдо бўлади, сўнгра цитоплазмадаги вакуолаларни сонини ортиб, хужайрани ҳажми катталашади, юмалоқ шаклга келади, аммо атрофидаги хужайралар билан туташини ҳали узилмаган (расм 1а,б,в). Жараёни кейинги босқичда вакуолалар цитоплазмани тўлиқ эгаллаб, хужайра сферик шаклдаги оқимтир тузилмага айланади (расм 1в,г). Охириги Босқичнинг охирида хужайрадаги вакуолалар - везикулаларга айланиб, цитоплазма кўпиксимон кўринишга эга бўлади, шунинг учун бу ҳолат “қайнаётган цитоплазма” деб ифодаланди. Кўпиксимон хужайралар атрофдаги хужайралардан (куёнлар, оқ каламушларда ҳам) аниқ ажралиб туради (расм 1в-расм). Апоптозни якунида гепатоцит ядросини қобиғи эгри-бугри, хроматини зичлашади, ядроча аниқ ажралмайди, оқибатда ядронинг пикнози рўй беради. Бундай сферик шаклга эга бўлган хужайра синусоид бўшлиғи томон буртиб чиқади(расм 1г), бу ўзгаришлар ҳар икки турдаги ҳайвонларда ҳам бир хилда кечади. Мабодо икки ядроли гепатоцит апоптозга учраса, унинг ядролар қушилиб, йирик конгломератга айланади.

Апоптознинг иккинчи турида жиддий ўзгаришлар гепатоцитнинг ядросида кечади, яъни у йирик фрагментларга парчаланаяди, кариорексис содир бўлади. Бунда биринчи тур апоптоздан фракли равишда, гепатоцит цитоплазмаси тўқ пушти(ацидофил) рангда, ядронинг хроматини қорамтир бироз зичлашган ва қобиғи эгри-бугри тусдаги танача кўринишда бўлади (расм 1а, 2а). Сўнгра хужайра юмалоқлашиб, ядро йирик фрагментларга парчаланаяди, шунинг учун апоптозни бу тури “ядро фожиаси” деб белгиланди (расм 2б). Шуни қайд қилиш керакки

апоптозни бу тури кўпроқ куёнларда учрайди. Апоптознинг иккала турини цитологик фарқини жигар паренхимасида унча катта бўлмаган қисмида яққол кўриш мумкин (расм 2в). Расмнинг чап томонида АБТ “қайнаётган цитоплазма”, ўнг томонида АИТ - “фожиали ядро” бунга далил бўлаолади. Апоптознинг иккала турини якуний босқичида табиий ҳалок бўлган ва деструкцияга учраган хужайраларнинг қобиклари қушни хужайралардан ажралади, цитоплазмаси сийраклашиб, нозик тўрсимон тус олади. Сўнгра уларни ўраб турувчи мембрана ёрилиб, хужайранинг таркибий қисмлари синусоид бўшлиғига оқиб чиқади. Қушни хужайралар эса силжиб, жигар пластинкасининг нормал цитоархитектоникаси тикланади.

Бизнинг электрон-микроскопик тадқиқотларимиз апоптознинг ёруғлик микроскопда олган далилларини сезиларли даражада тўлдирди. Аввало хужайранинг ҳажмини катталашиши, хужайрани ички тузилмаларини шишиб юмалоқлашиши аниқлади (расм 3). Кейинчалик цитоплазма элементлари ҳар хил катталиқдаги апоптотик таначаларга айланиб, мембрана билан ўралган юмалоқ шаклдаги шикастланган митохондриялар, донатор эндоплазматик тўр ёки бошқа органеллаларни қолдиқларидани ўз ичига олишини кўрсатди. Бундан ташқари, баъзида апоптотик таначалар орасидасинусоид бўшлиғидан ўтиб қолган эритроцитлар ҳам пайдо бўлиши кўзатилди (расм 4). АИТ учун характерли бўлган цитоплазманинг гомогенлашган майда донасимон материали электрон-микроскопда деструкцияга учраган хужайраичи элементлари, яъни нобуд бўлган хужайра детритлари эканлигини кўрсатди (расм 5)..

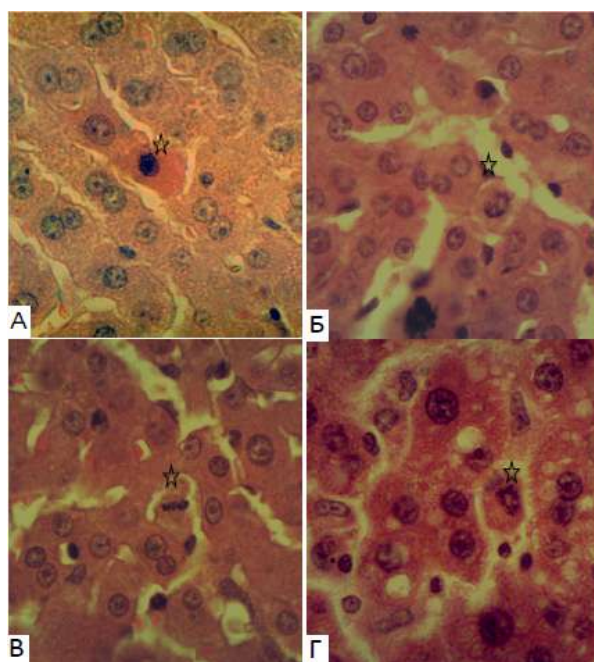
Жигар хужайраларининг табиий ўлиmidан ташқари, гепатоцитларни тамоман бошқа усул билан ҳалок бўлиши ҳам аниқланди. Бунда терминал ҳолатда жойлашган “узоқяшовчи” хужайралар (марказий вена атрофидаги) “мажбуран” экструзияга учрайди. Ёруғлик микроскопда бундай гепатоцитлар синусоид бўшлиғида, жигар пластинкалари билан туташмаган ҳолда жойлашиб, ядроси йирик бўлакчаларга парчаланган ҳолатда ёки аниқ ажралмайди (2г расм). Электрон микроскопда экструзияланган гепатоцит бутунлигича синусоид бўшлиғида, унинг атрофида эса эритроцитлар жойлашган. Бироқ, апоптоздан фарқли, мазкур хужайрани шакли яхши сақланган ва унда билиар ва синусоид қутблар, шуниндек барча мембранали тузилмалари аниқ кўринади. Хужайрани синусоид қутбида кўплаб микроворсинкалар, билиар қутбида секрет доначалари (ўтнинг таркибий қисмлари), Гольджи мажмуаси ва ҳатто ўт каналчаларини қолдиқларини кўришимиз мумкин. Эътиборли томони, хужайрани мембраналаридаги зич боғланиш ва десмосомаларини қолдиқлари сақланиб қолган. Ядрочанинг (хужайра икки ядроли, ҳар бири бир хилдаги ядрочалар учрайди) структурасини ўзгариши эътиборга олинмаса, хужайраичи органеллалари ва ядро элементлари яхши сақланган. Ядрочалар одатдаги фибрилляр-грануляр таркибий қисмлар ўрнига зичлашган йўғон ипсимон тузилмалардан иборат, бироқ иплар атрофида гетерохроматин (ядрочани ташкилотчилари) тўпламлари кўринмайди (расм 5). Фараз қилиш мумкинки, экструзияга учраган хужайра ҳам қоннинг микро- ёки макрофаглари томонидан парчаланиб фагоцитоз қилинади.



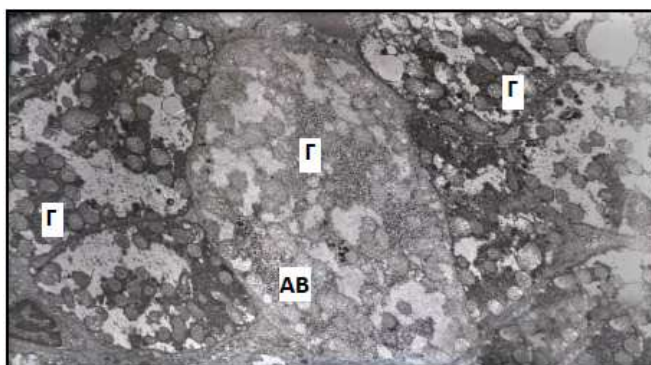
Расм 1. Каламуш жигари. Биринчи турдаги апоптознинг цитологик босқичлари.



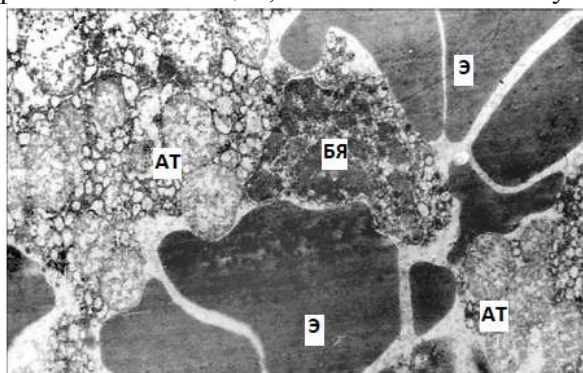
Гематоксилин-эозин буёғи. Ок.15. Об. Иммерсия x100. а-биринчи турдаги апоптознинг бошланиши, гепатоцит цитоплазмасини оқариши ва ядросининг шиши (пастдаги юлдузча), иккинчи тур апоптоз, цитоплазмани ацидофил буялиши, ядрони пикнози (юқоридаги юлдузча). б- гепатоцит цитоплазмасининг оқариб катталашishi. в- биринчи ва иккинчи турдаги апоптозни жигар париенхимасида номоён бўлиши. г- апоптозни охириги босқичи, хужайра мембранасини ёрилиб цитоплазманинг таркибий қисмларини синусоид бўшлиғига ажралиши.



Расм 2. Апоптозни иккинчи турини цитологик кўриниши. 1а,б ва в қуён жигари, 1г, каламуш жигари. Гематоксилин-эозин буёғи. ок.15. об. x100 иммерсия. а-гепатоцит цитоплазмасини ацидофил буялиб, ядронинг зичланиши (иккинчичи турдаги апоптозни бошланиши). б- гепатоцит цитоплазмасини гомогенлашиб, ядрони йирик парачаларга ажралиши. в. иккинчи турдаги апоптозни якуний босқичи, гепатоцит қобиғини ёрилиб цитоплазмасини синусоидга оқиб чиқиши г.экструзияга учраган иккинчи тур апоптоздаги гепатоцит синусоид бўшлиғида.

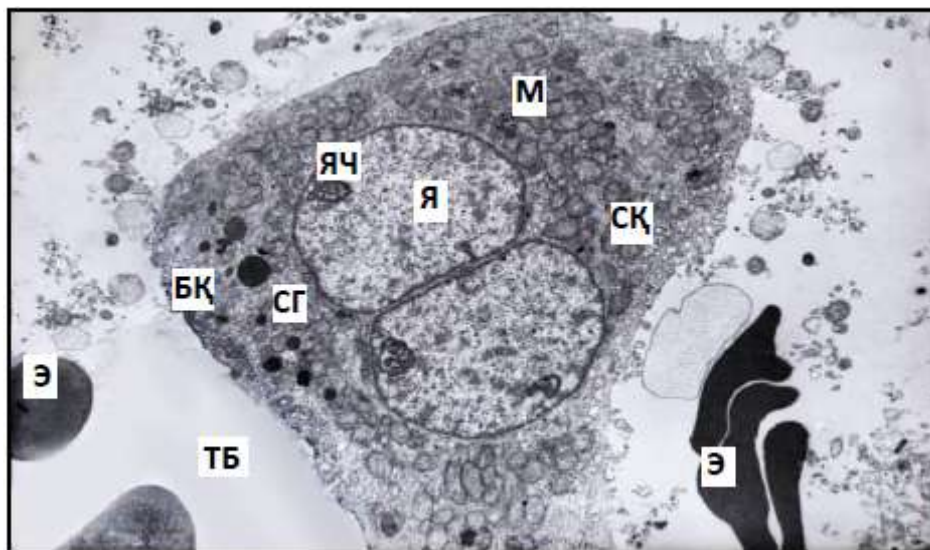


Расм 3. 3,4,5 каламуш жигари. Биринчи турдаги апоптозни ультрамикроскопик кўриниши, “гипертрофияга” учраган гепатоцит, хужайраичи органеллари везикуларларга айланган. 5600 катталаштирилган. г-гепатоцит; ав-апоптотик везикуларнинг пайдо бўлиши;





Расм 4. Биринчи турдаги апоптоз-гепатоцит. Апоптотик таначалар, бужмайган ядро ва цитоплазмага кириб қолган эритроцитларни фрагментлари. 10 000 катталаштирилган. ат-апоптотик таначалар; бя-бужмайган ядро; э-эритроцитлар.



Расм. 5. Бутунлигича экструзияга учраган гепатоцит. 5600 катталаштирилган. (тушунтириш матн ичида). я-ядро; яч-ядроча; бк-билиар кутби; ск-синусоидал кутби; сг-секретор

Натижаларнинг таҳлили ва муҳокамаси

Олинган маълумотлар жигар хужайраларини табиий ўлими терминал венулаларни атрофидаги сўнги 2-3 қатор, ахёнда 3-5 нчи қаторларда боришини кўрсатди. Цитологик аломатлари буйича апоптозни икки тури ажратилди. Биринчи тури “қайнаётган цитоплазма” ҳақиқий апоптотик таначаларни ҳосил бўлиши билан борса, иккинчи тури цитоплазмани ацидофил буялиб, гомогенлашиши некрозни эслатади, аммо ядросини йирик парчаларга бўлиниб кетиши, билан апоптозни классик белгиларига киради. Апоптозни икки турини ҳам ҳар хил ҳайвонларда бир хилда боришини бизнинг тадқиқотларимиз аниқлади. Дарҳақиқат, куён жигарнинг кичик бир бўлакчасида бирданига рўй бераётган биринчи ва иккинчи тип апоптознинг цитологик кўринишлари (2г расмга қаранг) бунга яққол мисол бўлади. Апоптозни цитологик механизмини тўлиқ кўзатиш, нафақат АБТ ва АИТ мавжудлиги, балки унинг некрозга ўхшаш белгилари борлиги (апоптознинг иккинчи турида) ва апоптоз охирида апоптотик таначаларни синусоид бўшлиғига ажралишини кўзатишга имкон берди. Шуни эътироф этиш лозимки, кўпгина тадқиқотчилар апоптозни хужайра культурасида кўзатишган ва охирида апоптотик таначалар қушни хужайралар томонидан қамраб олиниши (аутофагия) аниқланган, аммо бизнинг кўзатувларимиз жигар тўқимасининг кесимларида (in vivo) олиб борилгани учун бўлса керак, бундай ҳолат тасдиқланмади. Апоптозни иккинчи (кўпроқ куёнларда учрайдиган) турида айрим ҳолларда деструкцияга учраган гепатоцитнинг цитоплазмасида макрофагларни пайдо бўлиши кўзатилди. Апоптозни молекуляр даражада боришида сигналли, эффектор ва деградация босқичлари фарқланади (3,7,9,12). Мазкур тадқиқот шу босқичларнинг фақат морфологик томонларини ўз ичига олади. Гепатоцит цитоплазмасини майда вакуолалар билан тўлиши натижасида хужайра оқимтир кўринишга эга бўлади, бу ҳолат хужайра ичидаги кальций ионларини концентрациясини ўзгаришидан келиб чиқиши мумкин (7,9,10), аммо цитоплазманинг везикуляцияси, шунингдек микронайчаларнинг деполимеризацияси каспазанинг протеолитик фаоллиги билан ҳам боғлиқ (10,12,15). АБТ да кўзатилган “қайнаётган” ҳолат, цитоплазма тузилмаларининг кўпиксимон пуфакчаларга (апоптотик таначаларга) айланиши, эҳтимол, хужайра цитоскелетнинг тўлиқ бузилиши билан боғлиқ (.....авторлар). Аксарият тадқиқотчиларни таъкидлашича, апоптозни муҳим белгиларидан бири цитоплазманинг бужмайиши ҳисобланади (5,6,13), аммо бизнинг тадқиқотимизда бу белги, апоптознинг биринчи турининг якуний босқичида ядро кечишини кўрсатди. Шу билан бирга ёруғлик ва электрон микроскопларида аниқ ажраладиган апоптотик таначалар фақат биринчи тур апоптозда кузатилди. Апоптознинг яна муҳим цитологик аломатларидан бири кариорексис, яъни ядрони фрагментларга парчаланиши ҳисобланади (3,6,9), аммо баъзи тадқиқотчиларни кўзатишларича апоптоз ядро фрагментациясиз ҳам бориши мумкин (3,6?), буни биз ҳам ўз тадқиқотларимизда (апоптозни биринчи турида) учратдик. Бизнинг тадқиқотларимиз цитоплазманинг зичланиши некроз (5,7,11) эмас, балки апоптозни иккинчи тури учун ҳослигини кўрсатди. Шу билан бирга мазкур тадқиқотда некрозга

хос аломатлар (хужайра мембранасини лизиси ва лейкоцитларни миграцияси) кўзатилмади, аммо хужайра цитоплазмасини парчаланиб детритларига айланишини ультрамикроскопик тадқиқотларимиз тасдиқлади ва бу иккинчи тур апоптоз учун хос белги эканлигини кўрсатди. Апоптозни фундаментал тадқиқотчиси J.F.Kerr (13) маълумотларига биноан апоптознинг асосий аломатлари цитоплазманинг везикуляцияси (АБТ) ва ядрони фрагментацияси (АИТ) ҳисобланади. Дарҳақиқат, бу икки асосий белги, апоптоз учун хос бўлиб, бизнинг тадқиқотларимизда апоптознинг алоҳида турларида (АБТ ва АИТ) боришини кўрсатди. Жигарда, апоптоз билан бирга жигар хужайраларини кўчиши-экструзияси ҳам кўзатилди, яъни жигар хужайралари бутунлигича жигар пластинкаларидан ажралиб синусоид бўшлиғига ажралиб чиқиши аниқланди. Фараз қилиш мумкинки, бундай хужайралар бошқа жигар хужайраларидан фаркли равишда “узоқяшовчи” хужайралар гуруҳини ташкил этиши мумкин. Бизнинг ёруғлик ва электрон-микроскопик тадқиқотларимиз жигарда порто-веноз градиенти мавжудлигини ва унинг доирасида ёш хужайраларни пайдо бўлиши ва қариганларини ҳалок бўлишини кўзатилди. Жигар хужайраларини айримлариградиентни перивеноз ва қисман оралиқ соҳаларда дастурий табиий нобуд бўлса, қолганлари (“узоқяшовчилари”) экструзия йўли билан ҳалок бўлади. Тадқиқотчиларнинг (7,8,11) маълумотларига кўра градиентни перипортал қисмидан марказий вена томон гепатоцитлар суткасига 1,44 мкм тезлик билан ҳаракат қилади. Шу олимларнинг ҳулосасига кўра жигар хужайраларини даврий цикли 200 кундан 1 йилгача давом этади(7,8). Бизнинг тадқиқотларимиз порто-веноз градиентини хужайраларини ўртача сони 17-18 тенглиги ва ҳар бир хужайранинг диаметри эса 22-25 мкм ни ташкил этишини кўрсатди. Шу тарика порто-веноз градиентни узунлиги  $18 \times 25 = 450$  мкм, демак бутун градиентдаги хужайраларни силжиши учун  $450 : 1,44 = 312,5$  сутка вақт лозим бўлади. Демак, градиентдаги барча комплекс хужайраларини янгилашиши ўртача ҳисобда 312,5 сутка, ёки қариб 1 йил вақт давом этиши мумкин. Бундан ҳулоса қилиш мумкинки жигар хужайралари анча секин алмашинадиган хужайралар турига кирар экан.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар жигарда порто-веноз градиентда кам дифференцияланган хужайралар митоз йўли билан бўлиниб кўпаяди ва марказий вена томон силжиши билан уларни дифференцияланиши ва ихтисослашуви рўй беради. Силжишни сўнги босқичларида гепатоцитлар апоптознинг бир биридан жиддий фарқ қилувчи икки тури орқали ҳалок бўлиши аниқланди. Биринчи турида цитоплазма везикуларга “апоптотик таначаларга” айланиши, иккинчи турида ядроларни “хроматин таначаларига” парчаланиши орқали табиий ўлим рўй беришиёки баъзи “узоқяшовчилари” мажбурий экструзия йўли билан “хаёт” билан видолашуви кўзатилди.

#### Хулосалар:

-жигарда порто-веноз градиент мавжуд, градиентни перипортал қисмида гепатоцитлар митоз йўли билан кўпаяди, сўнгра мураккаб вазифаларни бажариб, оралиқ ва перивеноз зоналарда дифференцияланиб апоптоз ёки экструзия йўли билан ҳалок бўлади.

-жигар хужайраларни ўлими икки хил тарзда кечиши мумкин, апоптоз йўли билан ёки экструзия орқали.

-апоптознинг бир биридан жиддий фарқ қилувчи икки тури аниқланди: биринчиси-цитоплазмани везикуляцияси ва ядрони пикнози, иккинчиси-цитоплазмани зичлашуви ва ядрони бўлакчаларга парчаланиши, якуний босқичида иккала ҳолда ҳам хужайра колдиклари(детритлари) синусоид бўшлиғи томон элиминация қилинади;

-жигар хужайраларини ҳаётий цикли ўрта ҳисобда 312,5 суткага, деярли 1 йилга яқин эканлиги, яъни жигар хужайралари аста-секин алмашинадиган аъзо эканлиги аниқланди;

#### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Aruin, L. I. (1998). Apoptoz i patologiya pecheni [Apoptosis and liver pathology]. Ros. zhurn. gastroehnterol., gepatol., koloproktol, 8(2), 6-11.

2. Belushkina, N. N., & Severin, S. E. (2001). Molekulyarnye osnovy patologii apoptoza [Molecular basis of the pathology of apoptosis]. Arhiv patologii, 63(1), 51-60.

3. Vinogradov, A. A. (2008). Vliyanie doksirubicina na processy apoptoza v kletkah pecheni v ehksperimente [The effect of doxorubicin on apoptosis in liver cells in the experiment]. Ukr. zhur. ehksper. med, 9(4), 59-61.

4. Gryazin, A. E., Bueverov, A. O., & Ivashkin, V. T. (2005). Apoptoz mononuklearov perifericheskoy krovi pri hronicheskom gepatite S i virusno-alkogol'nom gepatite [Apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C and viral alcoholic hepatitis]. Ross. zh. gastroehnterol. gepatol. koloproktol, 15(4), 35-40.

5. Zalesskij, V. N., & Velikaya, N. V. (2002). Mekhanizmy apoptoza pri zabolevaniyah pecheni [Mechanisms of apoptosis in liver diseases]. Sov rem. probl. toksikol.—2002.—5.—S, 27-32.

6. Shamirzaev N.H. (2002). Apoptoz [Apoptosis]. Medjurnal Uzbekistana, № 2-3, - S. 92-98.7.

7. Zajicek, G., Oren, R., & Weinreb Jr, M. (1985). The streaming liver. *Liver*, 5(6), 293-300.
8. Benedetti, A., Jézéquel, A. M., & Orlandi, F. (1988). Preferential distribution of apoptotic bodies in acinar zone 3 of normal human and rat liver. *Journal of hepatology*, 7(3), 319-324.
9. Candé, C., Cecconi, F., Dessen, P., & Kroemer, G. (2002). Apoptosis-inducing factor (AIF): key to the conserved caspase-independent pathways of cell death?. *Journal of cell science*, 115(24), 4727-4734.
10. Columbano, A., Ledda-Columbano, G. M., Coni, P. P., Faa, G., Liguori, C., Santa, G. C., & Pani, P. (1985). Occurrence of cell death (apoptosis) during the involution of liver hyperplasia. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 52(6), 670-675.
11. Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, 26(4), 239.
12. Natori, S., Rust, C., Stadheim, L. M., Srinivasan, A., Burgart, L. J., & Gores, G. J. (2001). Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis. *Journal of hepatology*, 34(2), 248-253.



# РОЛЬ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДОСТИЖЕНИИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Мактуба Хабибуллаевна МИРРАХИМОВА**

*Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан*

**Для цитирования:** Миррахимова М.Х., Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. *Journal of Biomedicine and Practice* 2018, vol. 1, issue 4, pp. 35–40

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-4-6>

Статья поступила в редакцию 14 декабря 2018 г.

Рекомендована в печать 25 декабря 2018 г.

**Контактная информация:** Миррахимова М.Х., Ташкентская медицинская академия, улица Фароби 2, Ташкент, Республика Узбекистан, 100047, тел: +998901764078, E-mail: mmh.20@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные клинического испытания по изучению эффективности и переносимости препаратов монтелукаст местного производства. Клиническая эффективность препаратов оценивалась в баллах по улучшению клинических и лабораторных данных. В ходе исследования была показана положительная динамика клинических и лабораторных показателей у всех детей, получавших препараты Монтелукаст. Проведенные исследования показали, что прием препаратов монтелукаст приводит к снижению уровня cys-LT, IgE у детей с бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** дети, аллергия, атопия, бронхиальная астма, монтелукаст, рандомизированное клиническое исследование.

## Role of antileukotriene drugs in achievement of bronchial asthma control

**Maktuba Habibullayeva MIRRAHIMOVA**

*Tashkent medical academy, Republic of Uzbekistan*

**Corresponding author:** M.H. Mirrahimova, Tashkent medical academy, 2 Farobi Street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100047, tel: +998901764078, E-mail: mmh.20@mail.ru

## ANNOTATION

The article presents data from a clinical trial to study the efficacy and tolerability of local production montelukast drugs. The clinical efficacy of the drugs was evaluated in points to improve clinical and laboratory data. The study showed positive dynamics of clinical and laboratory parameters in all children who received Montelukast drugs. Studies have shown that taking montelukast drugs leads to a decrease in the level of cys-LT, IgE in children with bronchial asthma.

**Key words:** children, allergies, atopy, bronchial asthma, montelukast, randomized clinical trial.

## Бронхиал астмани назорат қилишга эришишда антилейкотриен препаратларнинг ўрни

**Мактуба Хабибуллаевна МИРРАХИМОВА**

*Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси*

**Мурожаат:** М.Х.Миррахимова, Тошкент тиббиёт академияси, Фаробий кўчаси 103 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100047, тел: +998901764078, E-mail: mmh.20@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

Мақолада махаллий ишлаб чиқилган монтелукаст дори воситаларининг самарадорлигини аниқлаш бўйича клиник синов маълумотлари келтирилган. Дори воситаларининг самарадорлиги клиник ва лаборатор кўрсаткичлар яхшиланишига қараб балларда келтирилган. Текшириш натижасида бронхиал астма билан хасталанган болаларнинг клиник ва лаборатор натижаларига монтелукаст дори воситаларининг ижобий таъсири аниқланди. Бронхиал астма касаллигида монтелукаст дори воситаларини қабул қилиш cys-LT, IgE кўрсаткичларини камайтиради.

**Калит сўзлар:** болалар, аллергия, атопия, бронхиал астма, монтелукаст, клиник текширув.

## Введение.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп и встречается, по данным эпидемиологических исследований, у 1–18% лиц в зависимости от региона мира. По данным ВОЗ, распространённость БА достигла уровня 5% среди взрослого и 10% среди детского населения планеты [3,4,5,6].



Бронхиальная астма чаще развивается среди детей дошкольного возраста (80%), нередко первые приступы возникают уже на первом году жизни. Несмотря на определённые успехи, достигнутые в разработке новых подходов к профилактике и лечению этой патологии, прогноз распространённости БА не утешителен, ожидается её дальнейший рост особенно среди детей, увеличение числа тяжёлых форм и случаев со смертельным исходом, что связано с сохраняющимся отрицательным влиянием на организм человека поллютантов, озоновых и аэроаллергенов с генетическими предпосылками.

Важными медиаторами, участвующими в патогенезе БА, являются цистеиниловые лейкотриены (Цис-ЛТ) (ЛТС4, LTD4, LTE4), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами и образующиеся в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному (5-ЛО) пути из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы А2. Увеличение их концентрации в крови вызывают бронхоспазм, усиление секреции бронхиальных желез, повышение проницаемости сосудов [1,2]. Поэтому применение фармакологических препаратов – антагонистов цис-ЛТ1-рецепторов является довольно давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у взрослых и детей [2,5].

В фармацевтическом рынке Республики Узбекистан на сегодняшний день имеются несколько наименований препаратов монтелукаста (Синглон, Gedeon Rixter, Венгрия; Монтулар, Kusum, Индия; Митека, Индия; Бризези, Индия и др). На сегодняшний день в Узбекистане осуществляется огромная работа для импорта замещению. В частности проводятся клинические испытания препаратов монтелукст местного производства.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости, препаратов монтелукастпроизводства Узбекистан, в сравнении с препаратом Синглон, производства АО «Геден Рихтер» (Венгрия).

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и в соответствии с Законом Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности», «Национальным стандартом Узбекистана – GCP – Надлежащая клиническая практика», с учетом применяемых в международной практике правил GCP, Положение «О порядке проведения клинических исследований и экспертизы материалов клинических исследований фармакологических и лекарственных средств» (приложение 1 к Приказу МЗ РУз № 40 от 26 января 2015 года). От родителей пациентов получено информированное согласие.

Клиническое исследование было ограниченным, сравнительное, открытое, контролируемое, рандомизированное с четырьмя параллельными группами. Исследования проведены у больных находящихся на стационарном лечении в отделениях пульмонологии, аллергологии на базе кафедры детских болезней №1 Ташкентской медицинской академии.

В исследовании приняли участие 150 детей в возрасте от 2 до 14 лет с диагнозом интермиттирующая, легкая и средней тяжести персистирующая бронхиальная астма. Все дети были разделены на 4 группы: 1-я группа – дети, которые получали Астанол (RemedyGroup, Узбекистан) n=30; 2-я группа – дети, которые получали Неокласт (OONobel) n=30; 3-я группа, дети, которые получали Монтекса (NikaPharm, Узбекистан) n=20; 4-я группа (контрольная) дети, которые получали препарат Синглон (GedeonRixter, Венгрия) n=60. Средний возраст детей составил  $6,8 \pm 2,1$  года. Количество мальчиков и девочек, включенных в исследование было сопоставимо. Детям от 2 до 5 лет назначали монтелукаст в дозе 4 мг (жевательные таблетки), детям от 6 до 14 лет 5 мг (жевательные таблетки) один раз в день, на ночь, в течение 1 месяца.

Всем детям проводили общеклиническое (сбор аллергологического анамнеза, осмотр, физикальное) обследование, общий анализ крови, определение общего IgE, определение уровня суs-ЛТ в моче, рентгенография грудной клетки, спирометрия или пикфлоуметрия до и после исследования.

Образцы мочи для определения суs-ЛТ в количестве 5 мл собирали в утренние часы. Количественное определение конечного метаболита суs-ЛТ (ЛТС4/D4/E4) в моче (реактив фирмы Neogen, Украина) выполняли методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0.04-8 нг/мл. Чувствительность: 0.04 нг/мл.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ statistica 10,0. Данные представлены в виде средних арифметических значений с ошибкой среднего. Разницу значений считали значимой при  $p < 0,05$ .

Результаты и обсуждение

Критериями включения в испытание были:

- больные обоого пола в возрасте от 2 до 14 лет;

- диагноз – интермиттирующая, легкая и средней тяжести персистирующая бронхиальная астма;
- наличие информированного письменного согласия родителей (опекунов) больного на участие ребенка в клиническом испытании

Критериями не включения в испытание были:

- возраст больных младше 2 лет и старше 14 лет;
- наличие противопоказаний к назначению Монтелукаст;
- тяжелая бронхиальная астма постоянного течения (т.к. монотерапия не рекомендуется)
- участие пациента в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней;
- отсутствие информированного письменного согласия больного на участие в клиническом исследовании.

Эффективность препаратов оценивали по следующим критериям:

- клиническое улучшение состояния больного (с учетом динамики характерных проявлений);
- уменьшение проявлений и интенсивности одышки, кашля, мокроты.
- улучшение данных лабораторных исследований.

Оценка эффективности исследуемого препарата проводилось на основании вышеперечисленных критериев в баллах по следующей шкале:

|          |                         |  |
|----------|-------------------------|--|
| 3 балла  | высокая эффективность   | Значительное улучшение данных клинического обследования-отсутствие симптомов аллергии (интенсивность одышки, кашля, приступов удушья – сумма баллов 0-2). Уменьшение количества лейкотриенов на 51-100%  |
| 2 балла  | умеренная эффективность | Умеренное улучшение данных клинического обследования-уменьшение выраженности симптомов аллергии к концу курса лечения (интенсивность одышки, кашля, приступов удушья – сумма баллов 3-5). Уменьшение количества лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ на 26-50% |
| 1 балла  | низкая эффективность    | Незначительное улучшение данных клинического обследования –выраженности симптомов аллергии к концу курса лечения (интенсивность одышки, кашля, приступов удушья – сумма баллов 6-8). Уменьшение количества лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ на 10-25%      |
| 0 баллов | Отсутствие эффекта      | Отсутствие изменений либо ухудшение данных клинического обследования –выраженности симптомов аллергии к концу курса лечения (интенсивность одышки, кашля, приступов удушья – сумма баллов >8. Количество лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ без изменений.   |

Переносимость препарата оценивалось на основе субъективных симптомов и ощущений, о которых больной или его родители сообщали самостоятельно и с учетом объективных данных, полученных врачом. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций. Оценка переносимости исследуемого препарата проводилась на основании вышеперечисленных критериев в баллах по шкале от 0 до 4 баллов.

|         |   |
|---------|---|
| 4 балла | При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения и/или пациент не отмечает побочных реакций   |
| 3 балла | При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения исследуемыми препаратами и/или пациент отмечает проявления незначительных побочных реакций, не причиняющие серьезных проблем. |



|          |   |
|----------|---|
| 2 балла  | При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются значимые изменения, не требующие проведения дополнительных мероприятий и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, оказывающей отрицательное влияние на его состояние, но не требующее отмены препарата. |
| 1 балл   | При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются существенные изменения, и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, оказывающей отрицательное влияние на его состояние и требующее отмены препарата  |
| 0 баллов | При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике выявляются значительные изменения, и/или пациент отмечает проявления побочной реакции, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий   |

Для распределения испытуемых по группам использовался метод простой рандомизации. Исходная таблица распределения пациентов по группам было сформирована на основе случайных чисел, полученных при помощи функции генерации случайных чисел MSExcel.

Само распределение по группам проводилось на основании запечатанных конвертов, предоставленных спонсорами. После включения пациента в исследование и присвоения ему порядкового номера, раскрывался соответствующий этому номеру конверт, и назначалось вложенное в этот конверт лечение. Точка отсчета начала участия пациента в исследовании: день первого приема исследуемого препарата или препарата сравнения. Любая терапия, связанная с сопутствующими заболеваниями была зарегистрирована в истории болезни и индивидуальной регистрационной форме.

Все данные обследования пациентов вносились в историю болезни, амбулаторную карту и индивидуальную регистрационную форму больного.

Таблица 1

Динамика клинических проявлений аллергии у больных

| Симптомы        | Монтекса<br>n =30 |            | Неокласт<br>n =30 |            | Астанол<br>n =30 |           | Синглон<br>n =60 |            |
|-----------------|-------------------|------------|-------------------|------------|------------------|-----------|------------------|------------|
|                 | до                | после      | до                | после      | до               | после     | до               | после      |
| Кашель          | 2,83±0,03         | 0,5±0,01   | 2,23±0,04         | 0,4±0,01   | 2,76±0,02        | 0,73±0,03 | 2,9±0,04         | 0,1±0,01   |
| Одышка          | 2.8±0,07          | 0,2±0,05   | 3,0±0,05          | 0,5±0,08   | 3.0±0,07         | 0,7±0,09  | 2,9±0,09         | 0,3±0,04   |
| Приступы удушья | 2.1±0,05          | 0,06±0,002 | 2,1±0,08          | 0,08±0,003 | 2.1±0,07         | 0,1±0,005 | 2,7±0,09         | 0,04±0,001 |
| <b>p</b>        | <0,001            |            | <0,001            |            | <0,001           |           |                  |            |

Выраженность симптомов выражалось в баллах:

- 0 – отсутствие признака
- 1 – слабовыраженная
- 2 – умеренно выраженная
- 3 - выраженная

По данной таблице видно, что после применения препаратов монтелукаста, как отечественного производства, так и Синглон, клинические проявления аллергии уменьшились. Только такой симптом болезни как кашель наблюдался у 20-30% детей, в виде покашливания.

Таблица 2

Динамика содержания эозинофилов в крови (в %)

| Препараты             | ОАК         |               |
|-----------------------|-------------|---------------|
|                       | Эозинофилы% |               |
|                       | До лечения  | после лечения |
| <b>Монтекса</b> n =30 | 5.9±0.20    | 2.3±0.2       |
| <b>Неокласт</b> n =30 | 6.1±0.20    | 2.9±0.3       |
| <b>Астанол</b> n =30  | 5.6±0.20    | 3.1±0.12      |
| <b>Синглон</b> n =60  | 6.2±0.20    | 2.1±0.2       |

У всех больных прослеживалось достоверное снижение содержания эозинофилов в периферической крови на 4-й неделе терапии.

Изучение содержания IgE в крови больных, как основного показателя аллергологического профиля, также выявило значительное улучшение результатов проведенного лечения испытуемыми препаратами ( $p < 0,001$ )

Таблица 3

Динамика уровня общего иммуноглобулина E в крови ( $M \pm m$ )

| Препараты                | IgE (ed/l) | IgE(ed/l)  |
|--------------------------|------------|------------|
| <b>Монтекса</b><br>n =28 | 481.2±5.5  | 205.3±4.11 |
| <b>Неокласт</b><br>n =30 | 512.2±5.8  | 196.4±3.7  |
| <b>Астанол</b><br>n =18  | 494.6±4.5  | 211.4±4.07 |
| <b>Синглон</b><br>n =52  | 502.7±5.6  | 185.7±3.09 |

Как видно из данных таблицы 3, у всех детей отмечено снижение уровня общего IgE в крови через месяц после приема препаратов. Наибольшее снижение отмечено у детей, которые получали Синглон и Неокласт ( $p < 0,001$ ).

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о ключевой роли сус-ЛТ в патогенезе бронхообструкции при бронхиальной астме. Пациенты с бронхиальной астмой демонстрировали статистически значимо большие уровни сус-ЛТ в моче по сравнению со здоровыми детьми. В ходе исследования нами было изучено состояние уровня сус-ЛТ в моче у 52 больных.

Таблица 4

Динамика уровня сус-ЛТ в моче (nm/l)

| Препараты                | C <sub>4</sub> D <sub>4</sub> E <sub>4</sub> | C <sub>4</sub> D <sub>4</sub> E <sub>4</sub> |
|--------------------------|--|--|
| <b>Монтекса</b><br>n =30 | 4.15±0.18                                    | 2.09±0.09                                    |
| <b>Синглон</b><br>n =22  | 4.23±0.2                                     | 1.92±0.06                                    |

Проведенные исследования показали, что прием препаратов монтелукаст приводит к снижению уровня сус-ЛТ в моче. При этом, у детей, которые получали Синглон отмечено более значимое снижение уровня сус-ЛТ, чем у детей получавших отечественный препарат Монтекса ( $p < 0,05$ ). Но данный факт ни в коем мере не снижает эффективность препарата Монтекса.

У детей, старше 5 летнего возраста проводили исследование пиковой скорости выдоха путем проведения пикфлоуметрии. Изучение показателя ПСВ<sub>1</sub> (в %) не выявила каких-либо значимых изменений в течение всего исследования во всех группах. Но следует отметить, что у всех детей были положительные сдвиги в значении данного показателя (таблица 5).

Таблица 5

Динамика изменения ПСВ<sub>1</sub> (в %) детей 5 лет и старше

| Препараты             | ПСВ <sub>1</sub> исходные данные | ПСВ <sub>1</sub> после лечения |
|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| <b>Монтекса</b> n =12 | 60.2±1.06                        | 79.1±1.11                      |
| <b>Неокласт</b> n =17 | 64.3±1.01                        | 75.1±1.03                      |
| <b>Астанол</b> n =14  | 65.2±1.12                        | 73.7±1.01                      |
| <b>Синглон</b> n =22  | 58.2±1.12                        | 77.7±1.09                      |

Суммируя полученные результаты исследований, и проведя их анализ, выведены величины показателей эффективности и переносимости препаратов, которые указывают на равноценность их действия на обследуемых больных.

Таблица 6

Оценка эффективности и переносимости препаратов в баллах

| Показатель | Эффективность | Переносимость |
|------------|---------------|---------------|
| Монтекса   | 2.8±0.1       | 4.0±0         |
| Неокласт   | 2.8±0.05      | 4.0±0         |
| Астанол    | 2.9±0.01      | 3.9±0.06      |
| Синглон    | 3.0±0.0       | 4.0±0         |

Заключение.

В соответствии с результатами клинических исследований и рекомендациями международных документов (GINA, 2015) [5], монтелукаст рекомендован к применению при БА легкой и средней степени тяжести как альтернатива ИГКС или в качестве дополнительной терапии. Применение монтелукаста в педиатрической практике обеспечит стабильность состояния детей, больных бронхиальной астмой, и позволяет снизить дозы ИГКС.

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что препараты монтелукаст производства Узбекистан (Монтекса, Астанол, Неокласт) являются эффективными препаратами при лечении детей с интермиттирующей, легкой и средней степени тяжести персистирующей формой бронхиальной астмы. Данные препараты по эффективности и переносимости не уступают препаратам европейского качества и могут быть рекомендованы для лечения бронхиальной астмы у детей.

#### Список литературы:

1. Angelova-Fischer I., Tsankov N. // Acta Dermatoven APA. – 2015. – Vol.14, N3. – P.115–119.
2. Anandan, C., Nurmatov, U., Van Schayck, O. C. P., & Sheikh, A. (2010). Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 65(2), 152-167.
3. Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., ... & Luger, T. A. (2006). Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*, 61(8), 969-987.
4. Concha, D. R. L., & Arroyave, C. M. (2003). A leukotriene antagonist (montelukast) in the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *Revista alergica Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico)*: 1993), 50(5), 187.
5. Reddel, H. K., Bateman, E. D., Becker, A., Boulet, L. P., Cruz, A. A., Drazen, J. M., ... & Lemanske, R. F. (2015). A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *European Respiratory Journal*, 46(3), 622-639.
6. Platts-Mills, T. A. (2015). The allergy epidemics: 1870-2010. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(1), 3-13.



# БИРЛАМЧИ ДИАГНОЗНИ ҚЎЙИШ УЧУН ЛЕЙКОЗ БЕМОРЛАРНИ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРГА ТЕКШИРИШ

Хамид Якубович КАРИМОВ, Мохаммад Дин АСМО, Сардарходжа Каримович КУРГАНОВ, Абдурахман Абдумавлянович КАЮМОВ, Абдуманнон Абдупаттохович ИСРОИЛОВ, & Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ

*Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш вазирлиги Гематология ва Қон қуйиш илмий текшириш институти*

**Ихтибослик учун:** Каримов Х.Я., Бирламчи диагнозни қўйиш учун лейкоз беморларни молекуляр-генетик маркерларга текшириш. *Journal of Biomedicine and Practice*, 2018, vol. 1, issue 4, pp.41–46

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-4-7>

Мақола 2018 йил 7 декабрда қабул қилинди.

Чоп этиш учун 2018 йил 24 декабрда тавсия этилди.

**Мурожаат учун:** Сардарходжа Каримович Курганов, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш вазирлиги Гематология ва Қон қуйиш илмий текшириш институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳар, Чиланзор тумани, Бунёдкор кўчаси, 42-а уй, тел: +998712787935, +998977352270, E-mail: [info.niigem@minzdrav.uz](mailto:info.niigem@minzdrav.uz)

## АННОТАЦИЯ

Мақолада бирламчи лейкоз беморларга диагнозни қўйиш учун биочип технологияларига асосланган молекуляр-генетик маркерлар текширилган. Тадқиқотларда ЎЛ(ўткир лейкоз) дигнози ташхиси билан даволанишни бошлаган 250 нафар беморларни жамлаб ҳисоблаганда 2600 та ген транслокациятаҳдиллари ўрганилди. Уларнинг 13 (26%) тасида химер ген(t(9;22) BCR/ABL p190(7%), t(9;22) BCR/ABL p210(14%), t(10;11) MLL/AF10(7%),t(15;17) PML/RARA bcr-2(14%), t(8;21) AML/ETO(38%), КМТ2А (MLL-PTD-9)(7%) та ва КМТ2А (MLL-PTD-10) (7%) ДНК молекулалари борлиги аниқланиб тегишли тавсиялар берилган.

**Таянч тушунчалар:** Лейкоз, биочип, бирламчи диагноз, молекуляр-генетик маркерлар.

## ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛЕЙКОЗА

Хамид Якубович КАРИМОВ, Мохаммад Дин АСМО, Сардарходжа Каримович КУРГАНОВ, Абдурахман Абдумавлянович КАЮМОВ, Абдуманнон Абдупаттохович ИСРОИЛОВ, & Кодиржон Тухтабаевич БОБОЕВ

*Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови (НИИГиПК) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан*

Контактная информация: Сардарходжа Каримович Курганов, НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Бунедкор 42, Чиланзарский район, Ташкент, Республика Узбекистан, тел: +998712787935, +998977352270, E-mail: [info.niigem@minzdrav.uz](mailto:info.niigem@minzdrav.uz)

## АННОТАЦИЯ

В статье рассматриваются молекулярно-генетические исследования маркеров для диагностики первичного лейкоза на основе технологий биочипов. Исследование включало 2600 генных транслокаций 250 пациентов с диагнозом острой лейкемии. Из них у 13 (26%) выявлен химерный ген(t(9;22) BCR/ABL p190(7%), t(9;22) BCR/ABL p210(14%), t(10;11) MLL/AF10(7%),t(15;17) PML/RARA bcr-2(14%), t(8;21) AML/ETO(38%), КМТ2А (MLL-PTD-9) (7%) и КМТ2А (MLL-PTD-10) (7%) )присутствиемолекул ДНК,были данны соответствующие рекомендации.

**Ключевые слова:** Лейкоз, биочип, первичный диагноз, молекулярно-генетические маркеры.

## MOLECULAR GENETIC MARKERS FOR PRIMARY DIAGNOSIS OF LEUKEMIA

Hamid Yakubovich KARIMOV, Mohammad Din ASMO, Sardarhodzha Karimovich KURGANOV, Abdurakhman Abdumavlyanovich KAYUMOV, Abdumannon Abdupattohovich ISROILOV, & Kodirjon Tukhtabaevich BOBOEV

*Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan*

Corresponding author: Sardarhodzha Karimovich Kurganov, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, st. Bunedkor 42, Chilanzar district, Tashkent, Republic of Uzbekistan, tel: +998712787935, +998977352270, E-mail: [info.niigem@minzdrav.uz](mailto:info.niigem@minzdrav.uz)



niigem@minzdrav.uz

#### ANNOTATION

The article discusses molecular genetic studies of markers for the diagnosis of primary leukemia based on biochip technology. The study included 2,600 gene translocations of 250 patients diagnosed with acute leukemia. Of these, 13 (26%) had a chimeric gene (t(9;22) BCR/ABL p190(7%), t(9;22) BCR/ABL p210(14%), t(10;11) MLL/AF10(7%), t(15;17) PML/RARA bcr-2(14%), t(8;21) AML/ETO(38%), KMT2A (MLL-PTD-9)(7%) and KMT2A (MLL-PTD-10) (7%)) presence of DNA molecules, the relevant recommendations were given.

Key words: Leukemia, biochip, primary diagnosis, molecular genetic markers.

#### Кириш

Лейкоз беморларда даво натижасининг самаралилиги кўп ҳолларда касалликнинг ўз вақтида аниқланиши ва аниқ ташҳис қўйиш, бундан ташқари патологиянинг нафақат турини, балки унинг тур ости вариантларини аниқланиши билан боғлиқдир. Лейкоз касалликлари ўзидаги гетероген тўпланишнинг бирламчи клоналган суяк кўмигидаги ёмон сифатли трансформацияланган лейкопоэтик специфик химер ўсма хўжайралар ҳисобига келиб чиқади. Бу кўринишдаги патологиялар қайтарилувчан хромосомал аберрацияларнинг касаллик патогенезида энг асосий сабаблар қаторида ўрганилмоқда. Бугунги кунга келиб инсон организмда 1300 дан ортиқ транслокация турларнинг лейкозга характерли эканлиги ўрганилган[4, 7, 23]. Айнан шу транслокациялар натижаси таъсирида генлар экспрессияси маҳсули онкоген потенциалга эга оксилнинг лейкоз беморларда ҳосил бўлишига сабаб бўлади.

Маълумки, онкогематология йўналишида лейкоз беморларни тиббий-биологик скрининг тадқиқотлари учун клиник, цитогенетик, молекуляр-генетик ва иммунофенотипик лаборатория таҳлил тадқиқотларининг босқичма-босқич қўлланилиши билан ўтказилади. Албатта, бу каби тадқиқотларни ўтказиш кетма-кетлигини амалга ошириш учун керагидан ортиқ бўлган жуда қимматли вақт талаб этилади. Айнан шу каби муаммоларни бугунги замонавий тиббиёт амалиётидаги эҳтиёжларини қондириш мақсадида, молекуляр-генетика услублари қаторига биочип технологияси шиддат билан кириб келди. Биочип технологиялари амалиётда касалликнинг дигностик муаммоларини тез ва осон ҳал этиши билан ажралиб турибди. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Гематология ва Қон қуйиш илмий текшириш институти “Молекуляр тиббиёт ва хўжайра технологияси” бўлими илмий ходимлари томонидан лейкоз беморларни дигнозини аниқлаш мақсадида Республикамизда биринчи марта биочип технологияларига асосланган услубиётни амалиётга тадбиқини амалга оширилди. Ушбу илмий мақолада қисқа вақт оралиғида ўтказилган тадқиқотлар натижалари билан таништирамиз.

#### Тадқиқот мақсади

Бирламчи лейкоз беморларга диагнозни қўйиш учун биочип технологияларига асосланган молекуляр-генетик маркерларни текшириш.

#### Материаллар ва методлар

Тадқиқотлар учун 2017-2018 йиллар давомида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Гематология ва Қон қуйиш илмий текшириш институти клиник бўлимларидан бирламчи ЎЛ(ўткир лейкоз) дигнози ташҳиси билан даволанишни бошлаган 200 нафар беморлардан қоннамуналари олинди. Намуналар қонгемостази изланишлари учун мўлжалланган 3% ЭДТА(этилендиаминтетрауксусли кислота)ли вакуум пробиркаларга(vacutainer) венадан қон намунаси олиниб РНК экстракцияси учун ишлатилди.

Биологик қон намуналардан РНК экстракцияси РИБО-золь-D (Ампли Сенс, Россия) тўплами ёрдамида амалга оширилди[18].

РНК экстракция намуналарининг сифат ва миқдор таҳлил тадқиқотлари Nanodrop 2000 (Thermo, АҚШ) спектрофотометр жихозидида аниқланди.

Тадқиқотларда геном кДНКларини синтезлаш учун қайта транскрипция реакцияси ўтказилди. Бунинг учун экстракцияланган 9 мкл РНК(200 нг/мкл) намунасига маҳсус таёрланган аралашма(master mix: диэтилпирокарбонат 2% 5 мкл, қайта транскрипция учун 10-каррали буфер 2,5 мкл, 0,5-каррали дезоксинуклеозидтрифосфат 1,5 мкл, RNAsin(РНКза ингибитори (40 бирлик/мкл) 0,4 мкл) ва 1 мкл MMLV (қайта транскриптаз ферменти) (Invitrogen, АҚШ)қўшилиб, 420С да 90 минут ва 700С да 10 минут давомида геном кДНК намуналари синтезланди[12].

Барча беморларда лейкозга характерли ген транслокацияларини аниқлаш мақсадида ишлаб чиқарувчи фирма ООО «БИОЧИП-ИМБ»(Россия)нинг услубий кўрсатмаларидан, ҳамда таркибида t(9;22) BCR/ABL p190, p210 ва p230, t(12;21) TEL/AML, t(1;19) E2A/PBX, t(15;17) PML/RARA, t(8;21) AML/ETO, inv16 CBFB/MYH, t(4;11) MLL/AF4, MLL(t(9;11) MLL/AF9, t(11;19) MLL/ENL, t(11;19) MLL/ELL, t(6;11) MLL/AF6 ва t(10;11) MLL/AF10) ген транслокацияларни идентификация қиладиган “ЛК-биочип” энзиматик амплификация

тўпламидан фойдаланиб тадқиқотлар давом этирилди[17].

Тадқиқотларимиз давомида синтезланган кДНК намунасида “ЛК-биочип” тўпламини ишлаб чиқарувчиси услубиёти асосида икки босқичли(nested)ПЗР тадқиқотлари ўтказилди. Бунинг учун 1 мкл кДНК намунасига махсус таёрланган аралашма(master mix: дН2О 14 мкл, ПЗР учун 5-карали буфер 2 мкл, 0,5-карали дезоксинуклеозидтрифосфат 0,5 мкл, MgCl2(25 мМ)) ва 0,5 мкл Тақ-полимераза(5 бирлик/мкл (Invitrogen, АҚШ) қўшилиб таёрланди. Икки босқич учун танланган амплификация дастури айнан бир хил кўринишда ўтказилди(даслабки денатурация 180 сек 94 °С да бир маротаба, асосий хар галги денатурациядан сўнг 25 циклли амплификация куйидаги тартибда ўтказилди: 30 сек 94 °С дан сўнг 30 сек 60 °С да праймерлар жойлашуви ва 120 секунд 72 °С да полимераза занжир реакцияси бўлиб ўтиши учун тайёрланди.). ПЗР тадқиқотларнинг биринчи босқичидан фаркли равишда иккинчи босқичида дезоксинуклеозидтрифосфат-Су5 реаген буфердан фойдаланилди. ПЗР тадқиқотларида сифат назорат таҳлиллари хар икки босқич учун 2% агароза гелидан тайёрланган электрофарезда текширилди[17].

Гибридизациятадқиқотлари учун гибридизация буфери(ГБ) 6хSSPE (Promega, АҚШ) ва 25% формамид (Sigma, США) аралашмасидан тайёрлаб 6,5 мкл амплификат билан аралаштирилди, ҳамда “ЛК-биочип” тўплами таркибидаги ғилофли ойна ичига 20 соат 370С коронғилик шароитида гибридизация қилинди[12].

Тадқиқотларнинг электрон таҳлиллари махсус автоматлаштирилган комплекс«БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ»(Россия))жихозида амалга оширилди. Амплификацияланган ДНК фрагмент ўлчамлари ғилофли ойна ичига экилган полимер кутиларига гибридизацияланиш технологияси ишлаб чиқарувчи томонидан 1-сонли жадвал асосидаги лойиҳалаштирилган. Барча электрон таҳлил тадқиқотлари махсус “Imageware 3.5” дастуридан фойдаланиб лейкозга характерли транслокация ва мутацияларга текширилди.

1-сонли жадвал. “ЛК-биочип” тўплами схемаси.

| (8;21) изоформаси шакли | (8;21) изоформаси шакли | ABL назоратгени            | 0                         | 0                           | ABL назоратгени             | (9;22) p210 бўлиниш b3a2 | (9;22) p210 бўлиниш b3a2 |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| (8;21) умумий олиг      | (8;21) умумий олиг      | Inv 16 изоформаси шакли j3 | Inv16 изоформаси шакли j3 | (1;19) изоформаси шакли     | (1;19) изоформаси шакли     | (9;22) p210 бўлиниш b2a2 | (9;22) p210 бўлиниш b2a2 |
| (15;17) bcr3            | (15;17) bcr3            | Inv16 изоформаси шакли j2  | Inv16 изоформаси шакли j2 | (1;19) умумий олиг          | (1;19) умумий олиг          | (9;22) p190 бўлиниш e1a2 | (9;22) p190 бўлиниш e1a2 |
| (15;17) bcr1            | (15;17) bcr1            | Inv16 место слияния j1     | Inv16 место слияния j1    | (12;21) изоформаси шакли j2 | (12;21) изоформаси шакли j2 | (9;22) умумий олиг       | (9;22) умумий олиг       |
| (15;17) умумий олиг     | (15;17) умумий олиг     | Inv16 умумий олиг          | Inv16 умумий олиг         | (12;21) изоформаси шакли j1 | (12;21) изоформаси шакли j1 | (10;11) 3 место          | (10;11) 3 место          |
| (6;11)                  | (6;11)                  | (11;19) ENL                | (11;19) ENL               | (12;21) умумий олиг         | (12;21) умумий олиг         | (10;11) 2 место          | (10;11) 2 место          |
| (4;11) Exon 5           | (4;11) Exon 5           | (11;19) ELL 2 место        | (11;19) ELL 2 место       | (9;11) 2 место              | (9;11) 2 место              | (10;11) 2 место          | (10;11) 2 место          |
| (4;11) Exon 4           | (4;11) Exon 4           | (11;19) ELL 1 место        | (11;19) ELL 1 место       | (9;11) 1 место              | (9;11) 1 место              | (10;11) 1 место          | (10;11) 1 место          |
| MLL умумий exon 8       | MLL умумий exon 8       | MLL умумий exon 9          | MLL умумий exon 9         | MLL умумий exon 10          | MLL умумий exon 10          | MLL умумий exon 11       | MLL умумий exon 11       |
| Су5                     |                         |                            |                           | Су5                         |                             |                          |                          |

Олинган тадқиқот натижалари ва уларнинг таҳлили

Тадқиқотларда ўрганилган ЎЛ(ўткир лейкоз) дигнози ташҳиси билан даволанаётган 200 нафар беморлар учун жамлаб ҳисоблаганда 2600 та ген транслокациялартаҳлил тадқиқотлари ўтказилди. Улардан 50 (25%) тасида химер ген(t(9;22) BCR/ABL p190(7%), t(9;22) BCR/ABL p210(14%), t(10;11) MLL/AF10(7%),t(15;17) PML/RARA bcr-2(14%), t(8;21) AML/ETO(38%), KMT2A (MLL-PTD-9)(7%) та ва KMT2A (MLL-PTD-10)(7%) ДНК молекулалари борлиги аниқланди.

Тадқиқотларда аниқланган t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL ген транслокация 22 хромосоманинг ABL1 генидан 9 хромосоманинг BCR генига келиб бирикиши натижасида BCR/ABL онкопротеин синтезловчи генга айланади(3, 5, 16, 21).



Химер Bcr/Abl1 оксиленинг Bcr учидан N-боғловчи домен, Abl1 учидан C- боғловчи доменларнинг ҳосил бўлишига сабаб бўлади. Химер BCR/ABL генидаги транслокация жойлашувига кўра бир неча онкопротеин изоформалари шаклланади. Масалан, онкопротеин BCR/ABL p190 изоформаси асосан ўткир лимфобласт лейкоз(ЎЛЛ) беморларда учраши кузатилса, онкопротеин BCR/ABL p210 изоформаси ўткир миелоид лейкоз(ЎМЛ) ҳамда сурункали миелоид лейкоз(СМЛ) беморларда кузатилади[Korsmeyer S.J., 1992].

Тадқиқотларда аниқланган t(10;11)(p13;q23) MLL/AF10 гентранслокацияси 11q13 хромосома локусининг 10q23 хромосома локусига бирикиши ҳисобига ҳосил бўладиган патологик кўриниш одатда жуда кам учрайдиган аномалиялар қаторига киради. Тиббиёт ҳамда биология соҳасидаги бутун жаҳон импакт факторли журналлар электрон маълумотлар базаси «PubMed»дан (<http://www.pubmed.gov>) таҳлилларига кўра, бу каби ген транслокацияларни ўрганишга бағишланган илмий адабиётлар сони 100 тага ҳам етмаслигини кўриш мумкин. Адабиётлар таҳлили t(10;11)(p13;q23) MLL/AF10 ген транслокация лимфобластли ва лимфобластсиз(M4 и M5) лейкоз турларида кўп учраганини кўрсатмоқда. Фақатгина бир адабиётдагина эозинофил ва мегакариобластли специфик ўсма хужайралар ҳисобига касалларда аниқланганлигини кузатишимиз мумкин. Шунингдек, баъзи адабиётларда бир пайтнинг ўзида бифенотипик, яъни т-лимфоцит ва монобласт специфик ўсма хужайраларда кузатилгани даволаш стандарт протокоliga ўзига хос ўзгартиришлар киритишни талаб этади. Ўтказилган тадқиқот таҳлилларини баҳолаш натижасида t(10;11)(p13;q23) MLL/AF10 гентранслокацияси мавжуд беморларни даволашда ижобий прогностик натижа кутилади. Адабиётлар таҳлилларига кўра, бу каби беморларда ўртача яшовчанлик индекси 12,2 ойни ташкил қилган(1, 6, 8, 15, 22).

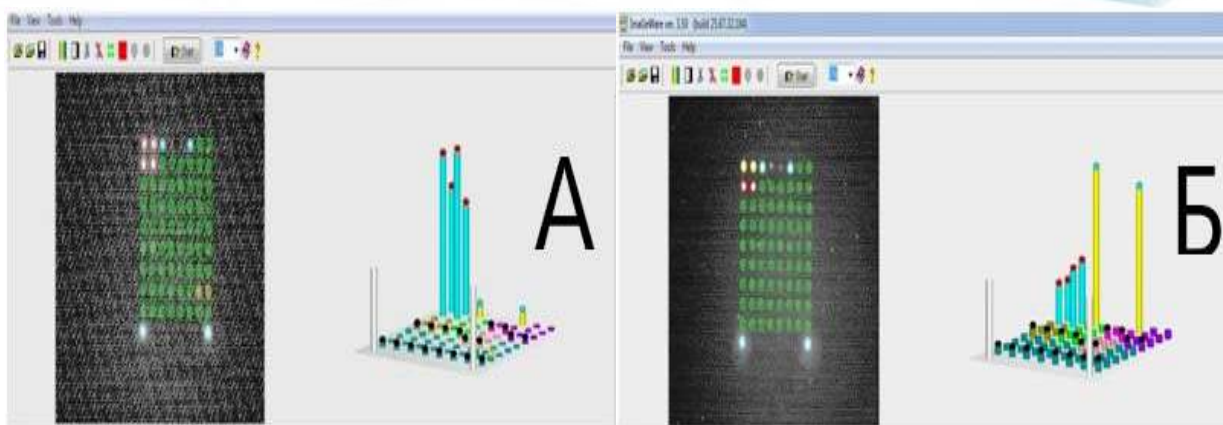
Шу билан бирга, тадқиқотларда аниқланган KMT2A(MLL-PTD) (Лизин-метилтрансфераза 2A) гени инсон геномининг 11q23 хромосомасида жойлашган бўлиб, 21 та экзонлар кетма-кетлиги ҳисобига синтезланади. KMT2A ферменти геномининг метилланиши ҳамда эпигенетик транскрипцион хотираси бошқаруви босқичларида мукамал кўмакчи вазифасини бажаради[14].

Ўтказилган электрон маълумотлар натижаларини таҳлиллаш натижасида KMT2A генида қисқа тандемли такрорланувчан кўпайиши(MLLPTD, partial tandem duplication) мутация тури нормал кариотибли ўткир миелоид лейкоз(ЎМЛ) беморларда 10–20 % гача учраши кузатилган. Аксарият илмий адабиётларни таҳлил тадқиқотларида қисқа тандемли такрорланувчан кўпайиши MLL генининг 8, 9, 10 ва 11 экзонларида алоҳида-алоҳида кўп учраганлигини кузатишга муваффақ бўлди. Шу билан бирга, қисқа тандемли такрорланувчан кўпайиши MLL генининг 2–6 экзонларида алоҳида-алоҳида учраганлигини тиббиёт амалиётида камдан-кам кузатилган. Бизнинг тадқиқотларимизда MLL генининг 9 ва 10 экзонларининг алоҳида-алоҳида 2 беморда учраганлиги аниқланди. Беморларни даволашда ижобий прогностик натижа кутилади. Бу каби беморларни тўғри даволаниши натижасида одатда бутунлай ремиссияга чиқиши кузатилади.

Тадқиқотларда аниқланган t(15;17) PML/RARA bcr-2ген транслокацияси 15 хромосоманинг PML генидан 17 хромосоманинг RARA генига келиб бирикиши натижасида PML/RARA онкопротеин синтезловчи генга ўтади. Адабиётларни таҳлиллаш натижасида t(15;17) PML/RARA ген транслокацияси фақатгина ўткир промиелоцитар лейкоз беморларда учраганлиги аниқланди. Айнан 15 хромосоманинг PML гени ёрилиши турига қараб, бугунги кунда қуйидаги турлари аниқланган: bcr-1, bcr-2 ва bcr-3. Айнан шунинг учун ҳам t(15;17) PML/RARAген транслокация бор беморлар даволаш протоколларини тузишда кўплаб адабиётларда ҳар бир вазиятга индивидуал ёндашувнинг зарурлиги келтирилган[2, 9, 10, 19].

Тадқиқотларда аниқланган t(8;21) AML/ETO ген транслокацияси 8 хромосоманинг ETO (RUNX1T1) генидан 21 хромосоманинг узун елкасидаги AML1 (RUNX1, CBFA2) генига келиб бирикиши натижасида AML1-ETO онкопротеин синтезловчи генга ўтади. Адабиётлар таҳлили натижасида t(8;21) AML/ETO ген транслокацияси ўткир миелоидли лейкоз(ЎМЛ) беморларда 5-20% учраганлигини кузатди. Беморларни даволашда ижобий натижа кутилади. Бу каби беморларни тўғри даволаниши натижасида одатда бутунлай ремиссияга чиқиши кузатилади.

Тадқиқотларимизда аниқланган натижаларни таҳлил қилиш орқали даволанаётган бир беморда t(8;21) AML/ETO ген транслокация экспрессияси ABL(нормал ва хромосомал транслокацияга учраган хужайралар кДНКси) гени экспрессияси сон кўрсаткичидан 4 марта катта эканлиги кузатилди(1А-сонли расм). Одатда тадқиқотларимизда аниқланган тўрт беморлардаги t(8;21) AML/ETO ген транслокация экспрессияси ABL гени экспрессияси сон кўрсаткичи бир неча марта кичик бўлиши кузатилади(1Б-сонли расм). Айнан шу муносабат билан, клиник даволовчи шифокорларга беморларнинг даволаш протоколидаги фармокологик дозировкасига катта эътибор қаратилиши сўралади[11, 13, 20].



1-сонли расм. Imageware 3.5 дастур таъминоти ёрдамида беморларда аниқланган t(8;21) AML/ЕТО хромосомал транслокация натижалари.

Хулоса.

Биочип технологияларига асосланган услубиётни бирламчи лейкоз беморлар диагнозини қўйиш учун амалиётга кириб келиши, ҳам молиявий ҳам соҳадаги самарадорликни оширилишига сабаб бўлди. Тадқиқотларимизда қўлланилган “ЛК-биочип” энзиматик амплификация тўплами ёрдамида даволанишни энди бошлаган ўткир лейкоз беморларни 25 турдаги ген мутация ва транслокацияларига текшириш орқали диагнозлаш имкониятини яратди. Тадқиқотларимизда иштирок этган беморларнинг 25% улушига айнан ўтказилган таҳлиллар асосида қатъий диагноз қўйилиб, даволаш чора тадбирларига аниқликлар киритилди. Шунингдек тадқиқотларимиз таҳлиллари учун сарфланган вақт киймати ПЗР, реал вақтдаги ПЗР (Real Time PCR), секвенслаш ва бошқа услубиётларига асосланган усулларга нисбатан ҳисоблаб чиққанда икки- уч марта самаралироқ натижа олинди.

#### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Amanda C. Winters and Kathrin M. Bernt. MLL-Rearranged Leukemias—An Update on Science and Clinical Approaches. *FrontPediatr.* 2017; 5: 4.P 3-25. doi: 10.3389/fped.2017.00004.
2. Annette Fasan, Claudia Haferlach, Karolina Perglerová, Wolfgang Kern, and Torsten Haferlach. Molecular landscape of acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse. *Haematologica.* 2017 Jun; 102(6): e222–e224. doi:10.3324/haematol.2016.162206.
3. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(6):1300-10. doi: 10.3109 / 10428194.2015.1091929.
4. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola and James W. Vardiman. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia *Blood* 2016 127:2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
5. Drouot J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2 (5): 625-632. DOI: 10.1001 / jamaoncol.2015.5932
6. Haery L, Thompson RC, Gilmore TD. Histone acetyltransferases and histone deacetylases in B- and T-cell development, physiology and malignancy. *Genes Cancer.* 2015;6:184–213. doi: 10.18632/genesandcancer.65.
7. Hartmut Döhner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Hervé Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Francesco Lo-Coco, Tomoki Naoe, Dietger Niederwieser, Gert J. Ossenkoppele, Miguel Sanz, Jorge Sierra, Martin S. Tallman, Hwei-Fang Tien, Andrew H. Wei, Bob Löwenberg, and Clara D. Bloomfield. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017 Jan 26; 129(4): 424–447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196.
8. Hua Yang, Sai Huang, Cheng-Ying Zhu, Li Gao, Hai-Yan Zhu, Na Lv, Yu Jing, and Li Yu. The Superiority of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Over Chemotherapy Alone in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia Patients with Mixed Lineage Leukemia (MLL) Rearrangements. *MedSciMonit.* 2016; 22: 2315–2323. doi:10.12659/MSM.899186.
9. Lo-Coco F, Hasan SK. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014;27(1):3–9. doi: 10.1016 / j.beha.2014.04.006.
10. Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2016;30(12):2430. doi: 10.1038/leu.2016.237.

11. Mandoli A, Singh AA, Prange KHM, Tijchon E, Oerlemans M, Dirks R, Menno TH, Wierenga ATJ, Jansses-Megens EM, Berentsen K, Sharifi N, Kim B, Matarese F, Nguyen LN, Hubner NC, Rao NA, van den Akker E, Altucci L, Vellenga E, Stunnenberg HG, Martens JHA. The Hematopoietic Transcription Factors RUNX1 and ERG Prevent AML1-ETO Oncogene Overexpression and Onset of the Apoptosis Program in t(8;21) AMLs. *CellReports*. 2016 Nov 15;17:1–14. doi: 10.1016 / j.celrep.2016.08.082.

12. María-José Bañuls , Sergi B. Morais , Luis A. Tortajada-Genaro , and ÁngelMaquieira, *Microarray Technology: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology*, vol. 1368, © Springer Science+Business Media New York 2016. p 37-51, DOI 10.1007/978-1-4939-3136-1\_4

13. Martens JH, Mandoli A, Simmer F, Wierenga BJ, Saeed S, Singh AA, Altucci L, Vellenga E, Stunnenberg HG. ERG and FLI1 binding sites demarcate targets for aberrant epigenetic regulation by AML1-ETO in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012 Nov 8;120:4038–48. doi: 10.1182 / blood-2012-05-429050.

14. Rieko Taniguchi, Hideki Muramatsu, Yusuke Okuno, Kyogo Suzuki, Satoshi Obu, Masahiro Nakatochi, Teppei Shimamura, Yoshiyuki Takahashi, Yasuo Horikoshi, Kenichiro Watanabe and Seiji Kojima. Comprehensive genetic analysis of donor cell derived leukemia with KMT2A rearrangement. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017. №4 P 1-5. DOI: 10.1002/pbc.26823.

15. Tamai H, Inokuchi K. 11q23/MLL acute leukemia: update of clinical aspects. *J ClinExpHematop*. 2010;50:91–98.

16. Valent P, Hadzijušević E, Schernthaner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*. 2015;125(6):901-6. doi: 10.1182 / blood-2014-09-594432.

17. Руководство по применению набора реагентов для выявления и идентификации хромосомных транслокаций при острых и хронических лейкозах методом гибридизации на биологических микрочипах «лк-биочип». 2009 год. [www.biochip-imb.ru/attachments/article/27.pdf](http://www.biochip-imb.ru/attachments/article/27.pdf)

18. <http://www.interlabservice.ru/catalog/reagents/?sid=1403&id=6489>

19. <https://omim.org/entry/102578?search=PML/RARA&highlight=pml%20pmlrara%20rara>

20. <https://omim.org/entry/133435?search=AML/ETO&highlight=amleto%20aml%20eto>

21. [https://omim.org/entry/151410\\_BCR / ABL FUSION GENE](https://omim.org/entry/151410_BCR_ABL_FUSION_GENE)

22. [https://omim.org/entry/159555\\_MLL/AF10](https://omim.org/entry/159555_MLL/AF10)

23. [https://omim.org/search/?index=entry&search=leukemia&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&start=139&limit=10](https://omim.org/search/?index=entry&search=leukemia&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=139&limit=10)



# Қовуқ саратонини даволашда қайта трансуретрал резекцияни ўрни

Нодир Махаммадиевич РАХИМОВ<sup>1</sup>, Равшан Абдурасулович ХОШИМОВ<sup>1</sup>, Садокат Жуманазаровна ХАЙИТБОЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республика иқтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий маркази

<sup>2</sup>Тошкент Тиббиёт Академияси

**Ихтибослик учун:** Н.М. Рахимов, Қовуқ саратонини даволашда қайта трансуретрал резекцияни ўрни. Journal of Biomedicine and Practice, 2018, vol. 1, issue 4, pp.47–52

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-4-8>

Мақола 2018 йил 5 декабрда қабул қилинди.

Чоп этиш учун 2018 йил 24 декабрда тавсия этилди.

**Мурожаат учун:** Н.М. Рахимов, Республика иқтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий маркази, Тошкент шаҳри 100179, Шайхантахур тумани, Фаробий кўчаси 383, тел: +998 (71) 246-05-13 / +998 (71) 246-29-78, E-mail: [m.tillyashaykhov@minzdrav.uz](mailto:m.tillyashaykhov@minzdrav.uz)

## АННОТАЦИЯ

Мақсад: мушакка ноинвазив қовуқ саратонида ТУРдан кейинги ўсма рецидивини камайтириш чора тадбирларини ишлаб чиқиш. Материал ва усуллар: Республика иқтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказида 20014-2016 йилларда қовуқ саратони билан текширилиб даволанган 72 беморда ретроспектив ўрганилди. Аёллар сони 27 (37,5 %), эркаклар эса 45 (62,5 %) ташкил этиб, ўртача ёш  $62 \pm 2,4$  иборат эди. Кузатув медианаси 26 ой. Ўсмани гистологик шакли асосан уротелиал саратон бўлиб, T1N0Mo даражасида эди. Беморлар даволаш усулига қараб шартли равишда 2 гуруҳга бўлинди. 1-чи гуруҳда бир маротабалик ТУР ва қовуқ ичи монокимиотерапия олган (стандарт классик усул) ва 2-чи гуруҳда ТУР + реТУР+қовуқ ичи монокимиотерапия олган беморлардан иборат эди. Натижа: рецидивсиз ҳаёт кўрсаткичи иккала гуруҳда ҳам статистик жиҳатдан ҳақиқий эмас деб топилди, яъни катта фарқ топилмади  $p = 0,353$ . Биз буни беморларни статистик жиҳатдан гетерогенлиги билан изохлашимиз мумкин. Паст хавф омили кузатилганда рецидивсиз яшаш кўрсаткичи

РеТУР булган гуруҳда статистик сезиларли даражада юкорилиги аниқланди ( $p = 0,055$ ). Рецидивсиз ҳаёт кўрсаткичи юкори хавф омили бор беморларда иккала гуруҳ орасида статистик фарқ аниқланмади. ( $p = 0,314$ ). Хулоса: Мушакка ноинвазив қовуқ саратонида диагностикасида, айниқса рестадиациялашда, эрта рецидив пайдо бўлиш эхтимолини пасайтириш, ҳамда кейинги даво тактикасини белгилашда реТУР ўз ахамиятини кўрсатди. РеТУР полифункционал оператив аралашув бўлиб амалиётга кенг қўлламоқ учун тавсия этиш мумкин.

**Калит сўзлар:** қовуқ саратони, рецидив, трансуретрал резекция

## Место повторной трансуретральной резекции при хирургическом лечении рака мочевого пузыря

Нодир Махаммадиевич РАХИМОВ<sup>1</sup>, Равшан Абдурасулович ХОШИМОВ<sup>1</sup>, Садокат Жуманазаровна ХАЙИТБОЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

<sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия

**Контактная информация:** Н.М. Рахимов, Республиканский научно-практический центр онкологии и радиологии, 100179, Шайхантахурский район, улица Фаробий 383, тел: +998 (71) 246-05-13 / +998 (71) 246-29-78, E-mail: [m.tillyashaykhov@minzdrav.uz](mailto:m.tillyashaykhov@minzdrav.uz)

## АННОТАЦИЯ

Цель: разработка профилактики рецидива мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции. Материалы и методы: в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии было ретроспективно изучено результаты хирургического лечения 72 больных с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря за период 2014-2016гг. Женщин было 27 (37,5 %), мужчин 45 (62,5 %), средний возраст  $62 \pm 2,4$  лет. Медиана наблюдения 26 месяцев со стадией T1N0Mo. Больные разделены на 2 группы. В 1 группу включены больные которым было проведена стандартное лечение (ТУР+интравезикальная монокимиотерапия), а во 2 группу



проведена ТУР+РеТУР+интравезикальная монокимиотерапия. Результаты: Безрецидивная общая выживаемость в обеих группах статистически не достоверно, то есть нет различия  $p = 0,353$ . Это можно объяснить гетерогенностью больных в группах. В группе с низким риском у больных, которым было проведена реТУР, статистически достоверность выше в показателях безрецидивной выживаемости, чем в контрольной группе. В то же время при высоком риске опять таки мы не заметили статистических различий в сравнительных группах ( $p = 0,314$ ). Вывод: Резумируя выше изложенное можно сказать, что реТУР при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря приводит к снижению вероятности раннего рецидива, имеет больше информативности при рестадировании болезни. РеТУР является полифункциональным оперативным вмешательством и рекомендуется использовать в обыденной практике в лечение этого недуга.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, рецидив, трансуретральная резекция

**THE PLACE OF RE-TRANSURETHRAL RESECTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF BLADDER CANCER**

*Nodir Makhammadievich RAKHIMOV<sup>1</sup>, Ravshan Abdurasulovich KHOSHIMOV<sup>1</sup>, Sadokat Jumanazarovna KHAYITBOEVA<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology

<sup>2</sup>Tashkent medical Academy

**Corresponding author:** N.M. Rakhimov, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology, 100179, Shayhantahur District, Farobiy Street 383, Tel: +998 (71) 246-05-13 / +998 (71) 246-29-78, E-mail: m. [tilyashaykhov@minzdrav.uz](mailto:tilyashaykhov@minzdrav.uz)

**ANNOTATION**

Purpose: Development of prevention of recurrence of muscular non-invasive bladder cancer after transurethral resection. Materials and methods: In the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, the results of surgical treatment of 72 patients with muscular non-invasive bladder cancer for the period 2014-2016 were retrospectively studied. There were 27 women (37.5%), men 45 (62.5%), average age  $62 \pm 2.4$  years. Median observation 26 months with stage T1N0M0. Patients were divided into 2 groups. Group № 1 included patients who received standard treatment (TUR + intravesical monochemotherapy), and group № 2 included TUR + ReTUR + intravesical monochemotherapy. Results: The relapse-free overall survival in both groups is not statistically significant, that is, there is no difference,  $p = 0.353$ . This can be explained by the heterogeneity of patients in groups. In the group with low risk in patients who underwent ReTUR, the statistical significance is higher in the rates of relapse-free survival than in the control group. At the same time, at high risk, again, we did not notice statistical differences in the comparative groups ( $p = 0.314$ ). Conclusion: Summarizing the above, we can say that ReTUR in muscular non-invasive bladder cancer reduces the likelihood of early recurrence, has more informativeness in the re-placement of the disease. ReTUR is a multifunctional surgical intervention and is recommended to be used in everyday practice in the treatment of this disease.

**Key words:** bladder cancer, recurrence, transurethral resection

**Мавзуни долзарблиги**

Ўзбекистонда қовуқ саратони йилдан йилга ўсиш тенденциясиси кузатилмоқда. Бунга сабаб замонавий илғор диагностик усулларни кенг қўллаш натижаси деб баҳоламоқ керак. Қасалланиш кўрсаткичи ўтган йил ичида пасайши қайд қилинди. 2015 йилда қасалланиш кўрсаткичи 1.5 (10000 аҳоли нисбатан) бўлса 2017 йилга келиб 1.4 кўрсаткични ташкил этди. 1-2 даражали қовуқ саратони 2015 йилда 40.4% булса 2017 йилда 52% ҳолатда кузатилди. 5 йиллик ҳаёт кўрсаткичи эса 36.3%-37.1% кўтарилди.

Жадвал 1. Ўзбекистонда қовуқ саратонинг эпидимиологик хусусияти

| Йиллар | Ҳисобга олинди | Қасалланиш | 1-2 даража % | 5 йиллик кўрсаткич % | Йил охирида ҳисобда турганлар |
|--------|----------------|------------|--------------|----------------------|-------------------------------|
| 2015   | 467            | 1.5        | 40.4%        | 36.3                 | 2044                          |
| 2017   | 518            | 1.4        | 52%          | 37.1                 | 2289                          |

Мушакка ноинвазив қовуқ саратони (МНҚС) Та, Т1 ва Тis ўз ичига олади. Қовуқ саратонининг 90% бу уретелиал саратон бўлиб қолган 10 % ясси хужайрали саратон ёки аденокарциномага тўғри келади. Fleshner et. al., 1996; Witjes J. et. al., 2007; Kulkarni G.S., et. al., 2009 фикрига кўра 75-85% ҳолатда беморларни биринчи келишида Т1 аниқланади. Матвеев Б.П., 2011; Панахов А.Д. и др., 2006 эса Т1ни G3 анаплазия даражасинда узоқлашган ҳаёт кўрсаткичлари яхши эмаслигини таъкидлайди. Хозирги замон стандартларига кура мушакка ноинвазив қовуқ

саратонида (МНИҚС) трансуретрал резекция (ТУР) очик қовуқ резекциясини сиқиб чиқарди. ТУР қовуқни сиғим хажмини қамайтирмайди, ҳамда бир неча бор такрорлаш мумкин.

Адабиётларда кўрсатилишича амалиётдан кейинги даврда ўсмани қайталаниш эҳтимоли ТУР дан кейин биринчи 8 ҳафтада 70%гача кузатилиши мумкин, 3 ойдан сунг 80%, 3 йил ичида 90% ташкил этиб, ТУРдан кейинги ўсмани давомли ўсишими еки қолиб кетган бошқа ўсмаларми деган қарашлар ҳам учраб туради. (Johnson S., et. al., 2005; Sylvester R.J., et. al., 2006; Herr H. W., et. al., 2007)

Илмий асосланган хулосалардан бири бу ТУРдан кейинги биринчи 24 соатда қовуқ ичи монокимиотерапиясини ўтказиш ўсма рецидивини 12% қамайтиради. Sylvester R.J. et. al., 2006 Herr H., Dalbagni G., 2011

Ўсма рецидивини келиб чиқишида қовуқ саратонини мултициентрик ўсиши, ташхисланмаган ва одий цистоскопияда кўринмайдиган карцинома in situ сохаларини бўлиши, ТУР вақтида ўсма хужайраларни имплантацион бошқа қовуқ деворига ёпишиши катта ахамиятга эга (Русаков И.Г. 2003й). Бундан ташқари ТУРдан кейин қолдиқ ўсмаларни қолиб кетиш хавфи (33-66%), ўсма даражасини нотўғри қўйиши, яъни ТУР вақтида мушак қаватидан намуна олинмаган бўлса ёки нотўлиқ олинганли рецидив пайдо бўлиш хавфини 30% оширади. Чунки Т1 ва Т2 даражадаги қовуқ саратонини даволаш бир биридан кардинал фарқ қилади (Klan R., et. al., 1991; Herr H.W., 1999)

Бирламчи ТУРдан кейинги МНҚС ўсма рецидивини олдини олиш чора тадбирлари, радикал даволаш йўллари топиш ва бор усулларни оптимизация қилиш орқали рецидивни қамайтиришга қаратилган имкониятларни топиш танланган мавзунини актуаллигини таъминлайди.

**Мақсад:** мушакка ноинвазив қовуқ саратонида ТУРдан кейинги ўсма рецидивини қамайтириш чора тадбирларини ишлаб чиқиш

#### Материал ва усуллар

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт марказида 20014-2016 йилларда қовуқ саратони билан текширилиб даволанган 72 беморда ретроспектив ўрганилди. Аёллар сони 27 (37,5 %), эркаклар эса 45 (62,5 %) ташкил этиб, ўртача ёш 62±2,4 иборат эди. Кузатув медианаси 26 ой. Ўсмани гистологик шакли асосан уротелиал саратон бўлиб, Т1N0Mo даражасида эди. Беморлар даволаш усулига қараб шартли равишда 2 гуруҳга бўлинди. 1-чи гуруҳда бир маротабалик ТУР ва қовуқ ичи монокимиотерапия олган (стандарт классик усул) ва 2-чи гуруҳда ТУР + реТУР+қовуқ ичи монокимиотерапия олган беморлардан иборат эди. 1-чи гуруҳда қовуқ ТУР дан кейинг 24 соат ичида доксорубицин 50 мг қовуқ ичига инстиляция қилинди. Иккала гуруҳда ҳам олинган натижалар рецидив хавф омилини ўрганиш учун 3та параметрларида ўрганилди: хавф паст (PP ≤ 0,15), оралик (PP > 0,15) ва юқори (PP ≤ 0,61). Беморларни гуруҳга қараб тақсимланиши 1-жадвалда келтирилган.

1-Жадвал даво хажмига қараб қовуқ ўсмасини рецидивланишига қараб беморларни тақсимлаш

| Х а в ф<br>гуруҳи | 1-Гуруҳ<br>1 маротабали ТУР +<br>монокимиотерапия |                 |      | 2-гуруҳ<br>ТУР+реТУР+монокимиотерапия |                 |      | Жами |
|-------------------|---|-----------------|------|---------------------------------------|-----------------|------|------|
|                   | N   | Рецидив миқдори |      | N                                     | Рецидив миқдори |      |      |
|                   |   | абс             | %    |                                       | абс             | %    |      |
| Паст<br>хавф      | 10  | 4               | 40.0 | 8                                     | 1               | 12.5 | 18   |
| Оралик<br>хавф    | 10  | 8               | 80.0 | 10                                    | 4               | 40.0 | 20   |
| Юқори<br>хавф     | 15  | 8               | 53.3 | 17                                    | 9               | 52.9 | 32   |
| Жами              | 35  | 20              | 57.1 | 35                                    | 14              | 40.0 | 70   |

Ўрта рецидив деб даволанишдан кейин 1 йил давомида кузатилган рецидив деб бахоланди. 2 –чи гуруҳда гистологик хулосага қараб яна 2 кичик гуруҳларга бўлди: 1- гуруҳ гистологик материалда ўсма хўжайраларни йўқлиги, 2 гуруҳда ўсма хўжайраларни гистологик материалда топилишига қараб бахоланди.

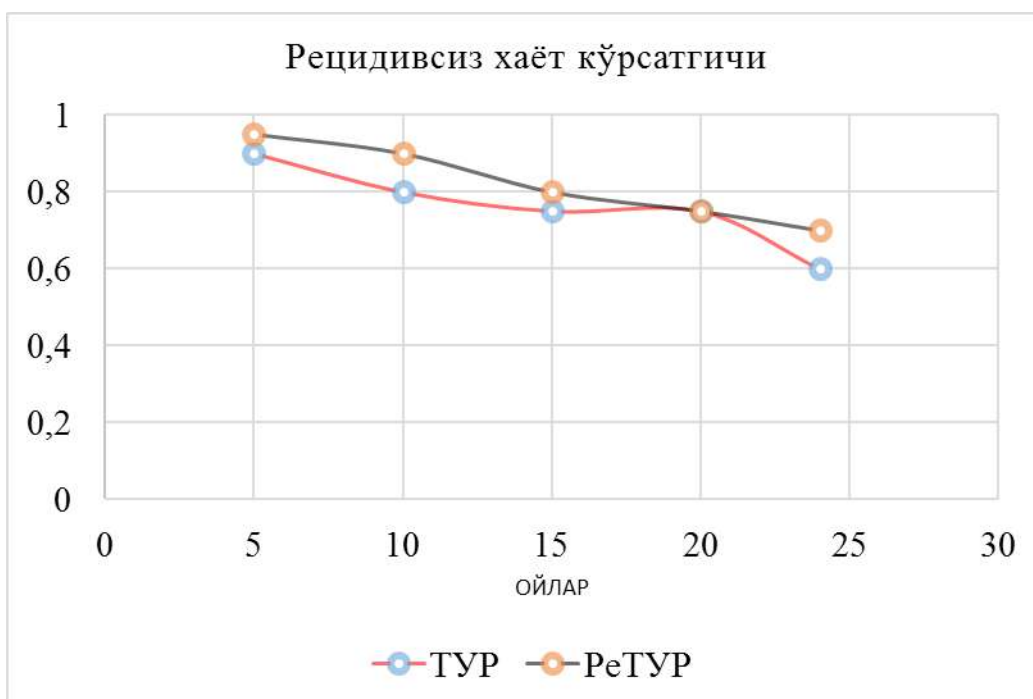
1- Жадвал реТУР вақтида олинган ўсмани морфологик кўриниши

| Хавф гуруҳи РР | реТУР сони | Уротелиал саратони верификацияси |      |
|----------------|------------|----------------------------------|------|
|                |            | абс                              | %    |
| Паст хавф      | 2          | -                                | -    |
| Оралик хавф    | 3          | 3                                | 30.0 |
| Юқори хавф     | 4          | 9                                | 54.7 |
| Жами           | 9          | 12                               | 34.3 |



**Натижа**

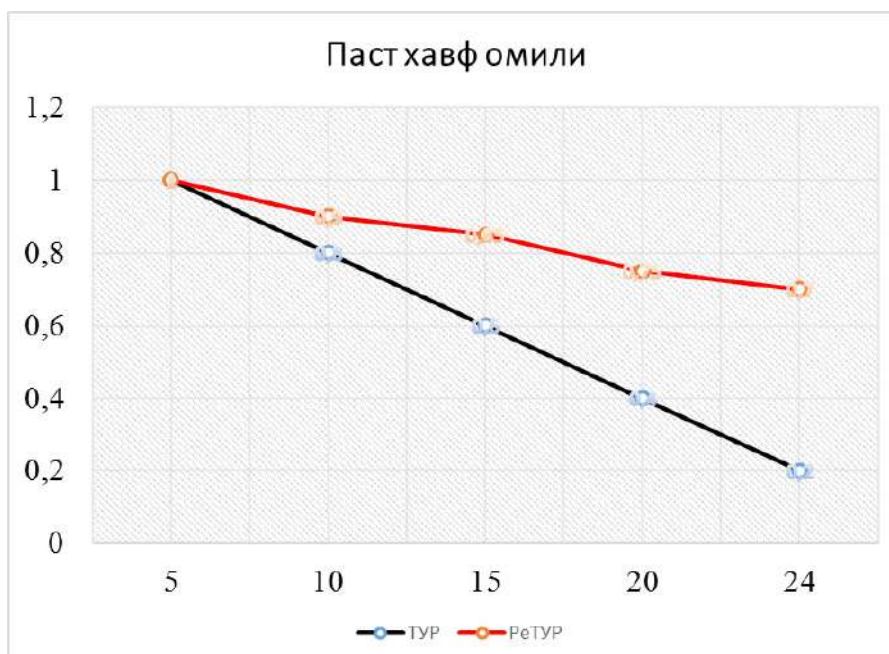
Олинган маълумотларга кўра рецидивсиз хаёт кўрсатгичи иккала гуруҳда ҳам статистик жихатдан хақиқий эмас деб топилди, яъни катта фарқ топилмади (расм 1)  $p = 0,353$ . Биз буни беморларни статистик жихатдан гетерогенлиги билан изохлашимиз мумкин.



Расм 1. Рецидивсиз хаёт кўрсатгичи

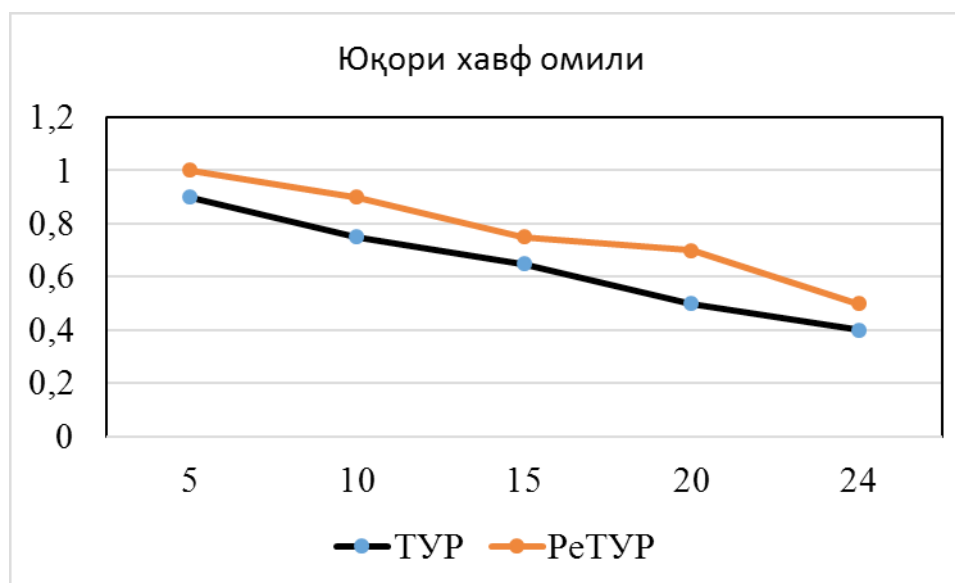
Паст хавф омили кузатилганда рецидивсиз яшаш кўрсатгичи

ReTYP булган гуруҳда статистик сезиларли даражада юкорилиги аниқланди (расм 2;  $p = 0,055$ ). Айниқса 2- йил охирида бу фарқ яққолашди.



Расм 2. Паст хавф омили бўлганда рецидивсиз хат кўрсатгичи

Рецидивсиз хаёт кўрсатгичи юқори хавф омили бор беморларда иккала гуруҳ орасида статистик фарқ аниқланмади. (расм 3;  $p = 0,314$ ). Яна бир тарафи борки 2-чи йил охирида 1 гуруҳда рецидивсиз хаёт курсатгичи 2- гуруҳга нисбатан кўпроқ яшашди  $p=0,031$ .



Иккала гурухни рецидивсиз хаёт кўрсаткичини солиштирма ўрганилганда, паст хавф омили бўлган беморларда реТУР ўтказиш мақсадга мувофиқлиги аниқланди. Бу ҳолатни қайта реТУР ўтказилганда операцияни радикализмини ошириш, яширин ўсма сохаларини олиб ташлаш имконини беради.

#### Хулоса

Мушакка ноинвазив ковуқ саратонида диагностикасида, айниқса рестадиёлашда, эрта рецидив пайдо бўлиш эҳтимолини пасайтириш, ҳамда кейинги даво тактикасини белгилашда реТУР ўз ахамиятини кўрсатди. РеТУР полифункционал оператив аралашув бўлиб амалиётга кенг қўлламоқ учун тавсия этиш мумкин.

#### Фойдаланган адабиётлар:

1. Pereverzev, A. S., & Petrov, S. B. (2002). Opuholi mochevogo puzyrya [Bladder Tumors]. Nar'kov.
2. Figurin, K. M. (2006). Vnutripuzyrnaya himioterapiya bol'nyh poverhnostnym rakom mochevogo puzyrya: vozmozhnosti povysheniya ehffektivnosti i perspektivy [Intravesical chemotherapy for patients with superficial bladder cancer: possibilities for increasing efficiency and prospects]. *Onkourologiya*, (3).
3. Seregin I. V., Matveev V. B., Figurin K. M. Effektivnost' podderzhivayushchej vnutripuzyrnoj immunoterapii vakcinoy BCJ posle transuretral'noj rezekcii pri poverhnostnom rake mochevogo puzyrya [Efficacy of supportive intravesical immunotherapy with BCG vaccine after transurethral resection for superficial bladder cancer]. *Mater. III kongr. Ros. obshchestva onkurologov.*— M., 2008.— S. 116–117.
4. M. N. Tillyashajhov, M. I. Boltaev, D. K. Abdurahmanov, E. V. Kolesnikova Osobnosti klinicheskogo techeniya i proyavleniya raka mochevogo puzyrya [Features of the clinical course and manifestations of bladder cancer]. *Materialy VI kongr. Ros. o-va onkurologov (Moskva, 5-7 okt. 2011 g.).* – M., 2011. – S. 197-198
5. Tillyashajhov M.N., Boltaev M.I., Hasanov SH.T., EHrgashev O.N., Kolesnikova E.V. Osobnosti techeniya raka mochevogo puzyrya u lic molodogo vozrasta [Features of the course of bladder cancer in young people]. *Materialy V kongressa Rossijskogo obshchestva onkurologov. Moskva, 6-8 oktyabrya 2010 g.* - S.160-161.
6. Tillyashajhov M.N., Hodzhibekova YU.M., Boltaev M.I., Hasanov SH.T., Abdurahmanov D.K., Ergashev O.N. Znachenie magnitno-rezonansnoj tomografii pri opuholyah mochevogo puzyrya [Magnetic Resonance Imaging for Bladder Tumors]. *Sbornik trudov VIII nauchno-prakticheskoy konferencii radiologov Uzbekistana. Sovremennye metody medicinskoj vizualizacii i intervencionnoj radiologii. Tashkent, 22-23 aprelya 2010 g.* -S.269.
7. M.N. Tillyashajhov, M.I. Boltaev, D.K. Abdurahmanov, E.V. Kolesnikova Osobnosti klinicheskogo techeniya i proyavleniya raka mochevogo puzyrya [Features of the clinical course and manifestations of bladder cancer]. *Materialy V kongressa Rossijskogo obshchestva onkurologov. Moskva, 6-8 oktyabrya 2010 g.* - S.160-161.
8. Babjuk, M., Böhle, A., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E. M., ... & van Rhijn, B. W. (2017). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the

bladder: update 2016. *European urology*, 71(3), 447-461.

9. Egbers, L., Grotenhuis, A. J., Aben, K. K., Alfred Witjes, J., Kiemeny, L. A., & Vermeulen, S. H. (2015). The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *International journal of cancer*, 136(5), 1117-1124.

10. Kamat, A. M., & Orten, S. (2014). Myths and mysteries surrounding bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer. *European urology*, 65(2), 267.

11. Smith, S. C., Baras, A. S., Lee, J. K., & Theodorescu, D. (2010). The COXEN principle: translating signatures of in vitro chemosensitivity into tools for clinical outcome prediction and drug discovery in cancer. *Cancer research*, 70(5), 1753-1758.



# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ УРАНОПЛАСТИКИ ПО РЕЗУЛЬТАТОМ ЗВУКОПРОИЗНОШЕНИЯ

**Кахрамон Эркинович ШОМУРОДОВ, Диёра Ровшанбековна ИСАНОВА, Камрон Жасурович ОЛИМЖОНОВ**

Кафедра детской хирургической стоматологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

Для цитирования: К.Э. Шомуродов, Сравнительная оценка эффективности различных методов уранопластики по результатам звукопроизношения. Journal of Biomedicine and Practice 2018, vol. 1, issue 4, pp. 53–55

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-4-9>

Статья поступила в редакцию 16 декабря 2018 г.

Рекомендована в печать 26 декабря 2018 г.

**Контактная информация:** Кахрамон Эркинович Шомуродов, Ташкентский государственный стоматологический институт, улица Махтумкули 103, Ташкент, Республика Узбекистан, 100047, тел:+998911656119, факс:+998712304799, E-mail: kahramon\_sh@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

Врожденные расщелины неба являются одним из наиболее распространенных пороков развития лица и челюстей. Причинами его могут быть самые разные экзогенные и эндогенные факторы, воздействующие на плод на раннем этапе его развития. Анатомический дефект вызывает расстройства дыхания, питания, фонации, речи и слуха. Ринолалия значительно усугубляет влияние слуха на фонетический строй речи.

**Ключевые слова:** Врожденная расщелина неба, уранопластика, звукопроизношения.

**Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of uranoplasty on the basis of the results of sound.**

**Kakhramon Erkinovich Shomurodov, Diyora Rovshanbekovna Isanova, Komron Djasurovich OLIMJONOV**

Department of pediatric surgical dentistry, Tashkent state dental Institute, Republic of Uzbekistan.

Corresponding author: Kahramon Erkinovich Shomurodov, Tashkent state dental Institute, 103 Makhtumkuli street, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100047, tel:+998911656119, Fax:+998712304799, E-mail: kahramon\_sh@mail.ru

## ANNOTATION

Congenital cleft palate is one of the most common malformations of the face and jaws. The causes of it can be a variety of exogenous and endogenous factors affecting the fetus at an early stage of its development. The anatomical defect causes disorders of breathing, nutrition, phonation, speech and hearing. Rinolaliya, greatly exacerbating the impact of hearing a phonetic system of speech.

**Key words:** Congenital cleft palate, uranoplasty, sound production.

**Турли усулларда амалга оширилган уранопластика операциялари натижаларини товушлар талаффузида солиштирма баҳолаш**

**Кахрамон Эркинович ШОМУРОДОВ, Диёра Ровшанбековна ИСАНОВА, Камрон Жасурович ОЛИМЖОНОВ**

*Болалар юз-жағ жаррохлиги кафедраси, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси*

**Мурожаат:** Кахрамон Эркинович Шомуродов, Тошкент Давлат стоматология институти, Махтумкули кўчаси 103 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100047, тел:+998911656119, факс:+998712304799, E-mail: kahramon\_sh@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

Тугма танглай кемтиклари юз- жағ сохаси нуқсонлари ичида кенг тарқалган. Бунинг сабаблари хомиланинг ривожланишининг дастлабки босқичида таъсир кўрсатадиган экзоген ва эндоген омиллар бўлиши мумкин. Анатомик нуқсон нафас олиш, овқатланиш, фонация, нутқ ва эшитиш тизимини бузилишига олиб келади. Ринолалия фонетик нутқ тизимида эшитиш таъсирини сезиларли даражада камайтиради.

**Калит сўзлар:** тугма танглай кемтиклари, уранопластика

## Введение

Современной челюстно-лицевой хирургии детского возраста нарушения речи и артикуляции при врожденной расщелине неба является актуальной проблемой. При расщелинах неба



или нёбно–глочной недостаточности носовая полость становится парным резонатором ротовой полости. В соответствии с законами акустики частота колебаний этого парного резонатора накладывается на частоту колебаний основного тона. В результате значительно изменяется акустический спектр голоса [2,5,6].

В настоящее время просматривается активизация в области исследований нарушения артикуляции на основе акустического спектра звуков с использованием современной аппаратуры и программных средств и эти методики позволяют объективно оценить эффективность фониатрического, логопедического и хирургического лечения.

Оперативное и точная оценка степени врожденного дефекта на нёбе позволяет значительно повисить коэффициент лечебного процесса, сократить сроки лечения и реабилитации больных данной патологией [1,3,7].

Цель: оценить эффективность различных способов уранопластики у детей с врожденной расщелиной неба на основе объективных характеристиках звукопроизношения.

Материал и методы. Для решения поставленной задачи был использован массив клинических данных 44 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом «Врожденная односторонняя расщелина верхней губы и неба», прошедших реабилитацию в клинике детской челюстно-лицевой хирургии при ТГСИ. Оценка звукопроизношения определялось по показателя его акустического спектра.

Исходя из этого, для исследования выбраны согласные звуки «б,д,ж,п», произношение которых представляет для детей особую трудность. Для оценки и сравнения отдаленных результатов уранопластики нами записаны и проанализированны амплитудно-временные показатели звуков у здоровых и детей с ОВРГН.

Записав речь с помощью микрофона на специальной изолированной звукозаписывающие комнате и обработана на программе аудио редактора Nuendo 4 и полученный данный оцифровано на программе свободный много платформенный аудио редактор звуковых файлов, ориентированный на работу с несколькими дорожками под управлением операционный системе Microsoft Windows Audacity 2.2.2. по следующим спектральными показателями: максимальные уровень звука (дБ), минимальный уровень звука (дБ), средние значение звука (дБ), продолжительность произношения (сек).

Исследуемые дети были разделены на следующие группы, в зависимости от способа пластики на небе по степени тяжести порока на небе: I– контрольная группа здоровых детей в возрасте от 3 до 7 лет; во II группу входили дети, получившие хирургическое лечение по способу Л.Е.Фроловой. В III группу входили дети, получившие хирургическое лечение по методике J.Bardach. В IV группу входили дети, получившие хирургическое лечение по предложенной методике уранопластики по М.Азимова.

Наше исследование показывает, что речь у детей с врожденной расщелиной нёба, независимо от степени тяжести патологии до операции наблюдается невнятная, гнусавая, неправильная артикуляция.

Таблица 1.

Степень восстановления речи в отдаленные сроки после уранопластики по результатам оцифрованных звуков по буквам в возрастном аспекте 3-7 лет у детей с ОВРВГН.

| Букв | Показатели резонанса голоса (Спектр) | Соматический здоровые дети (n=10) |       | До операции (n=44) |       | После уранопластики по Л.Е. Фроловой (n=15) |       | После уранопластики по J.Bardach (n=15) |       | После уранопластики по предложен методу (n=14) |       |
|------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------|--------------------|-------|---|-------|---|-------|--|-------|
|      |                                      | T0                                |       | T1                 |       | T2  |       | T3                                      |       | T4   |       |
|      |                                      | М                                 | m     | М                  | m     | М   | m     | М                                       | m     | М  | m     |
| Б    | Мин.                                 | -100,18                           | 0,067 | -92,18             | 0,062 | -96,55                                      | 0,061 | -97,54                                  | 0,060 | -99,81   | 0,066 |
|      | Мах.                                 | -36,34                            | 0,025 | -30,82             | 0,022 | -32,80                                      | 0,024 | -33,06                                  | 0,027 | -34,44   | 0,025 |
|      | Сред.                                | -83,65                            | 0,055 | -77,68             | 0,054 | -81,16                                      | 0,057 | -80,58                                  | 0,051 | -82,80   | 0,055 |
|      | Продолж.                             | 0,31                              | 0,000 | 0,41               | 0,000 | 0,47  | 0,000 | 0,47                                    | 0,000 | 0,46   | 0,000 |
| Д    | Мин.                                 | -111,75                           | 0,080 | -106,6             | 0,088 | -107,6                                      | 0,077 | -105,3                                  | 0,075 | -111,5   | 0,080 |
|      | Мах.                                 | -31,35                            | 0,031 | -33,67             | 0,027 | -35,88                                      | 0,028 | -35,05                                  | 0,028 | -36,63   | 0,031 |
|      | Сред.                                | -82,78                            | 0,067 | -83,37             | 0,061 | -88,37                                      | 0,064 | -86,49                                  | 0,063 | -82,50   | 0,067 |
|      | Продолж.                             | 0,33                              | 0,000 | 0,55               | 0,000 | 0,54  | 0,000 | 0,53                                    | 0,000 | 0,50   | 0,000 |

|   |          |         |       |        |       |        |       |        |       |        |       |
|---|----------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| Ж | Мин.     | -101,86 | 0,050 | -94,68 | 0,045 | -97,14 | 0,047 | -95,10 | 0,046 | -101,7 | 0,045 |
|   | Мах.     | -33,19  | 0,019 | -29,99 | 0,250 | -31,96 | 0,122 | -30,86 | 0,177 | -33,11 | 0,020 |
|   | Сред.    | -80,06  | 0,056 | -74,13 | 0,604 | -76,39 | 0,302 | -76,79 | 0,415 | -79,82 | 0,061 |
|   | Продолж. | 0,34    | 0,000 | 0,30   | 0,002 | 0,32   | 0,001 | 0,32   | 0,002 | 0,34   | 0,000 |
| П | Мин.     | -94,56  | 0,067 | -85,82 | 0,061 | -90,46 | 0,064 | -88,29 | 0,063 | -94,22 | 0,061 |
|   | Мах.     | -27,93  | 0,063 | -24,67 | 0,176 | -26,42 | 0,055 | -25,76 | 0,099 | -27,87 | 0,059 |
|   | Сред.    | -77,23  | 0,057 | -69,88 | 0,523 | -73,86 | 0,244 | -72,64 | 0,342 | -77,19 | 0,052 |
|   | Продолж. | 0,23    | 0,000 | 0,20   | 0,002 | 0,22   | 0,001 | 0,22   | 0,001 | 0,23   | 0,000 |

В отдалённые сроки после уранопластики, при активных логопедических обучениях речь значительно улучшается. Так, анализ восстановления речи в зависимости от способов операции к примеру буква «Б» показывает что у детей с ОРВГН во II группе после уранопластики по способу Л.Е. Фроловой восстановление речи по буквам «Б» минимальный уровень звука (дБ) составляет  $-95,55 \pm 0,064$  на против у здоровых детей  $-100,18 \pm 0,067$ ; максимальный уровень звука (дБ)  $-31,80 \pm 0,024$  на против у здорового контингента  $-36,34 \pm 0,025$ ; средние значение звука (дБ)  $-79,16 \pm 0,053$  на против у здоровых детей составляют  $-83,65 \pm 0,055$ ; продолжительность произношения (сек)  $0,48 \pm 0,000$  на против  $0,31 \pm 0,000$  который восстановление речи буква «Б» на 84% ближе к норме.

В III группе после уранопластики по методики Бардах восстановление речи по буквам «Б» минимальный уровень звука (дБ) составляет  $-96,33 \pm 0,063$  на против у здоровых контингента  $-100,18 \pm 0,067$ ; максимальный уровень звука (дБ)  $-31,96 \pm 0,023$  на против  $-36,34 \pm 0,025$ ; средние значение звука (дБ)  $-79,48 \pm 0,052$  на против  $-83,65 \pm 0,055$ ; продолжительность произношения (сек)  $0,48 \pm 0,000$  на против  $0,31 \pm 0,000$  который восстановление фонации «Б» на 87,2% ближе к норме.

В VI группе после уранопластики по предложенной методике восстановление речи по буквам «Б» минимальный уровень звука (дБ) составляет  $-99,99 \pm 0,067$  на против  $-100,18 \pm 0,067$ ; максимальный уровень звука (дБ)  $-33,44 \pm 0,025$  на против  $-36,34 \pm 0,025$ ; средние значение звука (дБ)  $-82,86 \pm 0,056$ ; продолжительность произношения (сек)  $0,41 \pm 0,000$  на против  $0,31 \pm 0,000$  который восстановление произношение буквы «Б» на 93,7% ближе к норме.

Таким образом, результаты анализа восстановления речи в зависимости от способов уранопластики у детей с изолированной расщелиной неба показывает что во II группе после уранопластики по способу Л.Е. Фроловой восстановление речи по буквам «Б» составляет 87% ближе к норме. В III группе после уранопластики по методики Бардах восстановление речи по буквам «Б» восстановление фонации составило 89,2% ближе к норме. В VI группе после уранопластики по предложенной методике восстановление речи по букву «Б» на 95 % ближе к норме.

#### Список литературы:

1. Ermakova, I. I. (1996). *Korreksiya rechi i golosa u detej i podrostkov* [Correction of speech and voice in children and adolescents]. M.: Prosveshchenie.
2. Dubrov, A. M., Mhitaryan, V. S., & Troshin, L. I. (2003). *Mnogomernye statisticheskie metody* [Multidimensional statistical methods]: uchebnik.—M.: Finansy i statistika, 2011.—352 s.
3. Mhitaryan, V. S., Troshin, L. I., Adamova, E. V., Shevchenko, K. K., & Bambaeva, N. Ya. (2003). *Teoriya veroyatnostej i matematicheskaya statistika* [Probability Theory and Mathematical Statistics] / Moskovskij mezhdunarodnyj institut ehkonometriki, informatiki, finansov i prava.
4. Kremer, N. Sh. (2007). *Teoriya veroyatnostej i matematicheskaya statistika* [Theory of Probability and Mathematical Statistics]. Yuniti. Moskva.
5. Eshiev, A. M., & Davydova, A. K. (2013). *Obzor ehffektivnosti operativnogo lecheniya bol'nyh s vrozhdannymi rasshcheliniami verhnjej guby, tverdogo i myagkogo neba, poluchivshih lechenie v chelyustno-licevom otdelenii Oshskoj mezhoblastnoj ob»edinennoj klinicheskoy bol'nicy za period s 2010 po 2012 gg* [Review of the effectiveness of surgical treatment of patients with congenital clefts of the upper lip, hard and soft palate, who received treatment in the maxillofacial department of the Osh Interregional Joint Clinical Hospital from 2010 to 2012.]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2(5).
6. Mamedov, A. A. (2002). *Kliniko-anatomicheskaya klassifikaciya vrozhdennoj rasshcheliny verhnjej guby i neba* [Clinical and anatomical classification of congenital cleft of the upper lip and palate.]. *Vrozhdannaya i nasledstvennaya patologiya golovy, lica i shei u detej: aktual'nye voprosy kompleksnogo lecheniya*, 155-157.
7. Mhitaryan, V. S., Troshin, L. I., Adamova, E. V., Shevchenko, K. K., & Bambaeva, N. Ya. (2003). *Teoriya veroyatnostej i matematicheskaya statistika* [Theory of Probability and Mathematical Statistics] / Moskovskij mezhdunarodnyj institut ehkonometriki, informatiki, finansov i prava.



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

(обзор литературы)

**Фаррух Шарипович Файзиев, Умиджон Хусанович Рустамов**

*Кафедра онкологии, Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан*

**Для цитирования:** Ф.Ш. Файзиев, Эпидемиология меланомы кожи и проблемы кожи (обзор литературы). Journal of Biomedicine and Practice 2018, vol. 1, issue 4, pp. 56–59

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-4-10>

Статья поступила в редакцию 15 декабря 2018 г.

Рекомендована в печать 25 декабря 2018 г.

**Контактная информация:** Ф.Ш. Файзиев, Ташкентская Медицинская Академия, улица Фаробий 2, Ташкент, Республика Узбекистан, 100109, тел: +998781507825, факс: +998781507828, E-mail: info@tma.uz

## АННОТАЦИЯ

В статье проведен обзор распространенности и методов лечения меланомы кожи. Современные эпидемиологические исследования демонстрируют стремительный рост заболеваемости меланомой кожи в различных странах. Несмотря на то, что эта опухоль в структуре всех опухолевых заболеваний кожи составляет 5%, на ее долю приходится до 80% летальных исходов среди онкодерматологических пациентов.

**Ключевые слова.** Меланомы кожи, распространенность, лечение

## EPIDEMIOLOGY OF MELANOMA OF THE SKIN AND TREATMENT PROBLEMS (review)

**Farrukh Sharipovich Fayziev, Umidjon Husanovich Rustamov**

*Department of Oncology, Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan*

**Corresponding author:** F.Sh. Fayziev. Tashkent Medical Academy, Farobi Street 2, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100109, tel: +998781507825, fax: +998781507828, E-mail: info@tma.uz

## ANNOTATION

The article reviewed the prevalence and treatment of melanoma of the skin. Modern epidemiological studies demonstrate a rapid increase in the incidence of skin melanoma in various countries. Despite the fact that this tumor in the structure of all tumor diseases of the skin is 5%, it accounts for up to 80% of fatal outcomes among oncodermatological patients.

**Key words:** skin melanoma, prevalence, treatment

## Тери меланомасини эпидемиологияси ва даволашдаги муаммолар (адабиётлар шархи)

**Фаррух Шарипович Файзиев, Умиджон Хусанович Рустамов**

*Онкология кафедраси, Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси*

**Мурожаат:** Ф.Ш. Файзиев, Тошкент тиббиёт академияси, Фаробий кўчаси 2 уй, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100109, тел: +998781507825, факс: +998781507828, E-mail: info@tma.uz

## АННОТАЦИЯ

Ушбу мақолада тери меланомасини тарқалиши ва даволаш усуллари келтирилган. Замонавий эпидемиологик текширувлар турли хил давлатларда тери меланомаси билан касалланишни ошиб боришини курсатмоқда. Ушбу саратон барча тери саратонлари ичида 5% ни ташкил қилади. Онкодерматологик беморлар уртасидаги улим курсаткичларини 80% улуши ушбу саратон хиссасига тугри келади.

**Калит сўзлар:** тери меланомаси, тарқалиши, даволаш

Меланомы кожи составляет от 4 до 7% в структуре злокачественных новообразований по всему миру [1,4,5,6]. Самый высокий уровень заболеваемости отмечается в США и Австралии (до 20 - 40 случаев на 100 000 населения). В Европе этот показатель находится в пределах 10 - 20 на 100 000 населения. Так, по данным немецкого дерматологического общества, численность заболевших меланомой и раком кожи удваивается каждые 15 лет [1]. Частота меланомы в Центральной Европе составляет 10 на 100000 населения и возрастает ежегодно на 3–7% [2]. Несмотря на визуальную доступность опухолей кожи, высоким остается удельный вес запущенных форм меланомы. Одной из причин запущенности является трудность дифференциальной диагностики между доброкачественными пигментными

новообразованиями и меланомой как клинически, так и морфологически [3]. В России меланома кожи составляет 1,7% среди всех злокачественных заболеваний. Вместе с опухолями кожи, которые составляют 12,3%, меланома кожи занимает 1-ое место в структуре онкологической патологии. У мужчин злокачественные заболевания кожи находятся на 3-ем месте после заболеваний бронхо - легочной системы и рака предстательной железы, у женщин – на 2-ом после рака молочной железы. Уровень заболеваемости и смертности от меланомы кожи имеет тенденцию к росту [1,5].

Меланома кожи является болезнью с бурным и непредсказуемым течением, активным лимфогенным гематогенным распространением, что обуславливает быстрое прогрессирование заболевания и высокую смертность. К биологическим особенностям меланомы можно отнести её высокий злокачественный потенциал и одновременно низкую чувствительность к лучевой и химиотерапии. На сегодняшний день стойкое излечение от меланомы кожи возможно только на ранних стадиях. Во второй половине минувшего столетия меланома кожи считалась сравнительно редким заболеванием во всем мире. Но в последние десятилетия ситуация заметно меняется. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5% [8].

В настоящее время меланома стала представлять реальную угрозу для значительного числа людей, что ставит задачи по более глубокому изучению этиологии, эпидемиологии и патогенеза болезни. Самыми негативными сторонами роста заболеваемости меланомой являются: поражение опухолью лиц молодого возраста, низкая выявляемость заболевания на начальных стадиях, агрессивность течения и, как следствие, высокие показатели смертности, а также отсутствие тенденции к их снижению. Показатели 5-ти летней выживаемости остаются невысокими (55%), и неудовлетворительные результаты лечения диктуют необходимость поиска их улучшения [2,6,7].

Анализ как зарубежных, так и отечественных сведений, которыми располагают популяционные раковые регистры, подтверждают мнение о том, что рак по-прежнему в подавляющем большинстве случаев является уделом людей старших возрастных групп. Поскольку злокачественные заболевания большинства локализаций выявляются у людей преимущественно в среднем и пожилом возрасте, на долю рака приходится значительно большая часть общего объема хронической неинфекционной патологии [1,5]. Сдвиг структуры заболеваемости населения в сторону увеличения доли хронических неинфекционных заболеваний с устойчивым преобладанием их распространенности над инфекционными получил обозначение «эпидемиологического перехода». Но этот процесс развивается на фоне другого более общего явления – демографического перехода [2, 3].

Демографическим переходом принято называть устойчивую смену типов воспроизводства населения, когда первоначально резкое возрастание скорости увеличения популяции сменяется столь же стремительным ее уменьшением с последующей стабилизацией численности населения и резким изменением его возрастной структуры. Финалом этого перехода является постарение населения и изменение количественного соотношения между молодым и старшим поколением. Предполагается, что только за счет дальнейшего демографического по-старения населения, не учитывая последствия экстремального воздействия канцерогенных факторов, ежегодное количество вновь заболевших раком возросло в мире уже к 2010 г. до 12,5 млн. человек, а по некоторым прогнозам может превысить и 19 млн. человек. Рост распространенности опухолевых заболеваний, который нередко начинают величать новой пандемией XXI века [1,6], тесно связан с явлением демографического перехода. За последнее десятилетие во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи [7].

Из трех основных форм злокачественных опухолей кожи злокачественная меланома представляет собой особо опасное заболевание вследствие высокого риска смертельного исхода. Хотя хирургическое лечение больных на ранней стадии позволяет достичь более 90% 5-летней выживаемости, результаты лечения метастатической меланомы остаются неудовлетворительными. Известно, что даже своевременное радикальное лечение больных первичной меланомой кожи не всегда может предотвратить возникновение рецидива заболевания [2, 4]. Согласно классификации Р.И. Вагнера с соавт. (1996), различают следующие виды рецидивов меланомы: местные рецидивы, транзитные метастазы, регионарные метастазы, отдаленные метастазы [5]. По литературным данным, частота возникновения местных рецидивов и транзитных метастазов составляет 6,2%, регионарных метастазов – 22,2 %, отдаленных метастазов – 18,5 % [1,4].

Анализ литературы позволяет заключить, что сегодня хирургическое лечение первичной меланомы кожи (ПМК) должно выполняться на основании следующих принципов (исключая лицо): иссечение первичной опухоли должно быть выполнено под наркозом, местная

инфильтрационная анестезия может быть использована только при высоком операционном риске при наличии серьезной сопутствующей соматической патологии. Разрез кожи должен быть выполнен по направлению к ближайшему регионарному лимфатическому коллектору. «Тонкая» первичная меланома кожи, визуально представляющая собой плоское пигментное пятно, не возвышающееся над уровнем окружающей кожи, может быть иссечена, отступя от видимых границ 2 см с подкожной жировой клетчаткой и без мышечной фасции. Все «остальные» первичные меланомы кожи должны быть иссечены, отступя 2–3 см в дистальном направлении по отношению к регионарному лимфатическому коллектору и 4–5 см в проксимальном направлении. Мышечная фасция включается в удаляемый препарат. После иссечения ПМК необходимо более широко использовать свободную кожную пластику [6].

В настоящее время при местнораспространенных первичных меланомы кожи конечностей применяется изолированная регионарная перфузионная терапия мелфаланом и фактором некроза опухоли (TNF), которая в некоторых странах Европы является стандартным лечением. Как и другие локальные методы, изолированная регионарная перфузионная терапия не влияет на частоту появления отдаленных метастазов, но предупреждает возникновение местных рецидивов меланомы кожи, увеличивает длительность ремиссии, помогает сохранить конечность более чем у 80 % больных. Данный метод позволяет применять цитотоксические дозы химиопрепаратов и цитокинов, воздействовать на зону регионарного метастазирования, дает возможность регионарного воздействия цитостатических агентов и гипертермии на пораженный орган. Однако недостатками метода является необходимость расширенного хирургического вмешательства, неполная изоляция перфузируемого региона, что обуславливает системную токсичность, повреждающее действие цитостатиков на здоровые ткани. Таким образом, изолированная регионарная перфузионная терапия может быть использована только в учреждениях, имеющих опыт проведения подобного лечения [2,9].

Известно, что наличие метастазов первичной опухоли в регионарных лимфатических узлах является одним из самых прогностически неблагоприятных факторов. Прогноз при синхронном регионарном метастазировании хуже, чем при етахронном [9]. Выявлена статистически достоверная высокая прямая корреляция между периодом времени после иссечения первичной опухоли до появления регионарных метастазов и результатами 5-летней выживаемости с момента удаления регионарных метастазов [1].

Для категории пациентов с первичной меланомой без клинических признаков метастазов в регионарные лимфоузлы широкое распространение получила методика биопсии «сторожевого» лимфатического узла как метода оценки состояния путей лимфооттока [3,11,12].

Однако данный метод с использованием радиофармпрепаратов является весьма дорогостоящим и может быть применён только в крупных онкологических центрах, владеющих портативной гамма-камерой. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о невысокой чувствительности биопсии «сторожевого» узла в диагностике регионарных метастазов у больных ПМК [10].

В последние годы активно обсуждается вопрос применения фотодинамической терапии при первичных меланомы кожи. Известно, что результаты лечения первичных меланомы кожи зависели от степени пигментации опухоли. Наличие пигмента в первичных меланомы кожи определяет значительное поглощение лазерного излучения меланином, обладающим мощным антиоксидантным действием, что свидетельствует о необходимости оптимизации параметров излучения и дозы фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии и возможности комбинации фотодинамической терапии с последующей лазер-индуцированной гипертермией. Результаты лечения первичных меланомы кожи зависели от степени пигментации опухоли. Наличие пигмента в первичных меланомы кожи определяет значительное поглощение лазерного излучения меланином, обладающим мощным антиоксидантным действием, что свидетельствует о необходимости оптимизации параметров излучения и дозы фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии и возможности комбинации фотодинамической терапии с последующей лазер-индуцированной гипертермией. При адьювантной терапии, при меланоме кожи, использовались как биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами (левамизол, БЦЖ, интерфероны, *Corynebacterium parvum*), так и химиотерапевтические препараты (производные имидазолкарбоксамидов, нитрозомочевины, платины, виналкалоиды), которые в режиме монотерапии обладают эффективностью, превышающей 10 % [8].

Дакарбазин продолжает оставаться единственным официально зарегистрированным в США препаратом для лечения меланомы, его эффективность уже в течение 30 лет считается эталонной». Многочисленные зарубежные и собственные данные свидетельствуют об отсутствии сколько-нибудь значимого влияния такого лечения на общую или безрецидивную выживаемость больных. С целью оценки эффективности адьювантной химиотерапии при



меланоме кожи II–III стадий меланомной групп. Интересны и перспективны работы, посвященные созданию и применению алловакцин, экстракорпоральной активации дендритных клеток больных. Адьювантная вакциноterapia немодифицированными опухолевыми клетками при ПМК с высоким риском рецидива опухоли сопровождается иммунологическим эффектом у 98 % пациентов и безрецидивной выживаемостью в течение 39,6 мес у 61,8 % больных (среднее значение времени до прогрессирования – 16,4 мес). Внутривожное введение вакцины на основе дендритных клеток имеет преимущество перед внутривенным, так как не вызывает выраженных побочных эффектов и сопровождается клиническим эффектом у 66,7 % больных средней продолжительностью 5 мес.

Оценивая вышеизложенное, мы считаем, что в настоящее время нецелесообразно рекомендовать адьювантную терапию всем больным с первичной меланомой кожи. При этом лечебная тактика должна быть оптимизированной и строго индивидуальной как в хирургическом плане, так и при лекарственном лечении.

#### Список литературы:

1. Anisimov, V. V. (2000). Melanoma kozhi (perspektivy uluchsheniya diagnostiki i lecheniya) [Melanoma of the skin (prospects for improving diagnosis and treatment)]. Dis.... d-pa med. nauk. SPb.
2. Gafton, G. I., Phakadze, N. R., Senchik, K. YU., & Gel'fol'd, V. M. (2004). Perspektivnye metody terapii bol'nyh sarkomami myagkih tkanej konechnostej (izolirovannaya perfuziya, lokal'naya gipertermiya) [Promising methods of treatment of patients with soft tissue sarcomas of the extremities (isolated perfusion, local hyperthermia)]. *Prakticheskaya onkologiya*, 5(4), 276-284.
3. Pak, D. D., & Lazutina, T. N. (2008). Opredelenie storozhevyyh limfaticeskikh uzlov pri lechenii bol'nyh melanomoy kozhi [Determination of sentinel lymph nodes in the treatment of patients with melanoma of the skin]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, (1).
4. Barchuk, A. S. (2004). Hirurgicheskoe lechenie melanom. *Prakticheskaya onkologiya: izbrannye lektsii* [Surgical treatment of melanomas. Practical Oncology: Selected Lectures]. Pod red: SA Tyulyandina, VM Moiseenko, 555-64.
5. Semiletova, YU. V., Anisimov, V. V., & Vagner, R. I. (2010). Lechenie bol'nyh pervichnoj melanomoy kozhi. Sovremennoe sostoyanie problem [Treatment of patients with primary melanoma of the skin. Current state of the problem]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, (4).
6. Anisimov, V. V., Semiletova, YU. V., Barchuk, A. S., & Radzhabova, Z. A. (2010). Aktual'nye voprosy hirurgicheskogo lecheniya bol'nyh pervichnoj melanomoy kozhi [Topical issues of surgical treatment of patients with primary melanoma of the skin]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, (2).
7. Zas'ko, S. R., Lud, N. G., Prokoshin, A. V., & SHlyahtunov, E. A. (2014). Kliniko-ehpidemiologicheskie osobennosti melanomy kozhi v Vitebskoj oblasti (1999-2013 gg.) [Clinical and epidemiological features of skin melanoma in the Vitebsk region (1999-2013)]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 13(3).
8. Balch, C. M., Reintgen, D. S., Kirkwood, J. M., Houghton, A., Peters, L., & Ang, K. K. (1997). *Cancer: principles and practice of oncology*.
9. Fraker, D. L., & Eggermont, A. M. M. (1998). Hyperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ. *Cutaneous melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing, 281-300.
10. Kuhn, J. A., & McCarty, T. M. (1999). Malignant melanoma and the sentinel lymph node biopsy. *Cancer investigation*, 17(1), 39-46.
11. Wong, S. L., Balch, C. M., Hurley, P., Agarwala, S. S., Akhurst, T. J., Cochran, A., ... & Noyes, R. D. (2012). Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Annals of surgical oncology*, 19(11), 3313-3324.
12. Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., Economou, J. S., Cagle, L. A., Storm, F. K., ... & Cochran, A. J. (1992). Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of surgery*, 127(4), 392-399.



# ОПТИМИЗАЦИЯ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛИЙ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ

Мухлисахон Улугбековна ДАДАБАЕВА<sup>1</sup>, Шерзод Шухратович ШУКУРОВ<sup>1</sup>, Гавхар Нуриддиновна ИНДИАМИНОВА<sup>2</sup>, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной ортопедической стоматологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан

<sup>2</sup> Кафедра ортодонтии, Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан

**Для цитирования:** М.У. Дадабаева, Оптимизация ортодонтического лечения аномалий зубочелюстной системы. Journal of Biomedicine and Practice 2018, vol. 1, issue 4, pp. 60–64

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9297-2018-4-11>

Статья поступила в редакцию 21 декабря 2018 г.

Рекомендована в печать 29 декабря 2018 г.

**Контактная информация:** М.У. Дадабаева, Ташкентский Государственный стоматологический институт, ул. Махтумкули 103, Ташкент, Республики Узбекистан, 100047, тел. +998988090199, E-mail: ruhsoran@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

Главным критерием, отвечающим за положение зубов в зубном ряду, является соотношение параметров зубных дуг с размерами постоянных зубов. Несоответствие данных параметров может привести к краудингу (тесному положению зубов) или спейсингу (появлению промежутков между зубами). В данной статье представлены данные об особенностях строения зубных рядов и лицевого скелета, определении показаний к сохранению или удалению зубов при планировании ортодонтического лечения. На основании изучения данных о пациентах необходимо изучить биометрические особенности строения зубных рядов при аномалиях прикуса первого и второго класса Энгля у пациентов, нуждающихся в удалении зубов перед ортодонтическим лечением, провести сравнительный анализ биометрических и рентгеноцефалометрических показателей при аномалиях прикуса первого и второго класса Энгля.

**Ключевые слова:** зубоальвеолярная дуга, съёмные функционально-действующие и механически-действующие аппараты, самолигирующие брекеты, телерентгенограмма, цефалометрический анализ, кранио-фациальный комплекс, рентгено-цефалометрические показатели.

## Тиш-жағ системаси аномалияларининг ортодонтик даволашни такомиллаштириш

Мухлисахон Улугбековна ДАДАБАЕВА<sup>1</sup>, Шерзод Шухратович ШУКУРОВ<sup>1</sup>, Гавхар Нуриддиновна ИНДИАМИНОВА<sup>2</sup>, Рухсора Закировна НОРМУРОДОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Госпитал ортопедик стоматология кафедраси, Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси

<sup>2</sup>Ортодонтия кафедраси, Самарқанд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси

**Мурожаат:** М.У. Дадабаева, Тошкент давлат стоматология институти, Махтумқули кучаси 103, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси, 100047, тел. +998988090199, E-mail: ruhsoran@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

Тишларнинг асосий мезони болиб бунда тиш қаторидаги тишлар холати тиш ёйлари параметрларининг доимий тиш хажми билан ўзаро боғлиқ булади. Бу параметрнинг тўғри келмаслиги краудинг (тишларнинг яқин позицияси) ёки спейсингга (тишлар ораси очилиши) олиб келиши мумкин. Ушбу мақолада тиш қаторлари ва юз скелети структуравий хусусиятларига мувофиқ ортодонтик даво режалаштирилган холатда тишни сақлаб қолиш ёки олиб ташлаш бўйича кўрсатмалар мавжуд. Беморда ўрганилаётган малумотлар асосида Энгльнинг биринчи ва иккинчи синф прикус аномалияларида ортодонтик давода тишнинг олинишига курсатма булган беморларда Энгльнинг биринчи ва иккинчи синф прикус аномалияларида биометрик ва рентгено-цефалометрик солиштирма анализларни натижасига асосланган холда тиш қаторлари биометрик тузилиши ахамиятини урганиш.

**Калит сўзлар:** тиш алвеоляр ёйи, функционал ва механик вазифани бажарадиган олиб қуйилувчи аппаратлар, ўз-ўзидан боғланадиган брекётлар, телерентгенограмма, цефалометрик анализ, кранио-фациал комплекс, рентгено-цефалометрик кўрсаткичлар.

**Optimization of orthodontic treatment of dental anomalies**

Mukhlisakhon Ulugbekovna DADABAYEVA<sup>1</sup>, Sherzod Shukhratovich SHUKUROV<sup>1</sup>,  
Gavkhar Nuriddinova INDIAMINOVA<sup>2</sup>, Ruhsora Zakirovna NORMURODOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Hospital prosthetic dentistry, Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup>Department of Orthodontics, Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan

**Corresponding author:** M.U. Dadabayeva, Tashkent State Dental Institute, Makhtumkuli 103, Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100047, tel. +998988090199, E-mail: ruhsoran@mail.ru

**ANNOTATION**

The main criterion is the constancy of the teeth. The inconsistency of these parameters can lead to the appearance of gaps between the teeth. This article presents data on the structural features of the dentition and facial skeleton, as well as data on the preservation or removal of teeth when planning orthodontic treatment. Based on the study of patient data, it is necessary to study the biometric structural features of the dentition with anomalies of the first and second Engel occuli in patients who need tooth extraction before orthodontic treatment, to conduct a comparative analysis of biometric and X-ray cephalometric indices with anomalies of the bite of the first and second Engle classes.

**Key words:** dental alveolar arch, removable functional-acting and mechanically-operating devices, self-ligating braces, telereöntogram, cephalometric analysis, craniofacial complex, X-ray cephalometric indicators.

Прорезывание зубов - это физиологический процесс, который является одним из значимых компонентов морфофункционального становления. За последние 20 лет произведена большая работа, посвященная анализу информации об особенностях прорезывания постоянных зубов. Сроки прорезывания постоянных зубов напрямую зависят от степени физического развития ребенка, степени зрелости детского организма и полового созревания, а также от особенностей конституции.

Главным критерием, отвечающим за положение зубов в зубном ряду, является соотношение параметров зубных дуг с размерами постоянных зубов. Несоответствие данных параметров может привести к краудингу (тесному положению зубов) или спейсингу (появлению промежутков между зубами) [1]. Однако при диагностике аномалий и деформаций челюстно-лицевой области рекомендуется принимать во внимание индивидуальные особенности строения кранио-фациального комплекса и их соотношение с размерами зубов.

Несоответствие величины зубов параметрам челюстей считается основной причиной аномалий формы зубных дуг. Суммарная оценка пространства в зубном ряду выражается в миллиметрах дополнительной или дефицитной длины зубной дуги. Для их вычисления предложены различные методики [2]. Наибольшее распространение получил метод определения суммарного мезиально- дистального размера непрорезавшихся зубов по данным рентгенологического исследования. Разница между общей величиной непрорезавшихся постоянных боковых зубов и величиной существующего для них промежутка обозначается словосочетанием «свободное пространство» [3].

Первоочередной задачей ортодонтического лечения при сужении и укорочении зубных дуг верхней и нижней челюстей в период молочного и сменного прикуса является расширение или удлинение зубных рядов и ускорение роста апикальных базисов. С этой целью применяются съемные функционально-действующие и механически-действующие съемные аппараты [4].

На современном этапе развития ортодонтии активно применяются несъемные ортодонтические аппараты для интенсивного расширения зубоальвеолярных дуг в различных модификациях, которые позволяют существенно и в короткие сроки расширить зубной ряд [5].

В мировой ортодонтической практике из обширного количества видов несъемной техники самое широкое применение нашла техника прямой дуги (Straight-wiretechnique). Она была разработана и впервые применена американским врачом-ортодонтом L.F. Andrews в 1969 году. Суть техники прямой дуги заключается в приведении зубных рядов к идеальной анатомической форме за счёт конструктивных особенностей брекетов и прямой ортодонтической проволочной дуги прямоугольного сечения. [6].

В конце XX века были предложены самолигирующие брекеты (дуга в пазах фиксировалась при помощи специальной клипсы, расположенной на вестибулярной поверхности брекета), при использовании которых не было необходимости в частых посещениях врача [7].

Самолигирование бывает двух типов - активное и пассивное. В активных самолигирующихся системах дуга активно прижимается ко дну паза брекета, создавая сцепление и трение дуги в пазах. В брекетах с пассивным типом самолигирования дуга не прижимается к брекету, и сила трения практически отсутствует [8].

Ортодонтическое лечение с применением предварительного расширения зубных дуг с



последующим применением straight-wire техники позволяет добиться выраженных изменений альвеолярных и базальных структур, увеличить размер и улучшить форму зубных дуг, не прибегая к удалению отдельных зубов [9].

Другим вариантом лечения является исправление зубочелюстных аномалий с удалением зубов. При этом одни авторы предлагают удалять верхние первые премоляры, а иногда, для создания соответствия продольных размеров зубных дуг, и нижние зубы [10]. Таким образом достигается искусственная редукция гнатического отдела лицевого скелета, замедляется рост верхней и нижней челюстей с одновременным изменением эстетики лица [11]. Кроме того, после удаления зубов мягкие ткани челюстно-лицевой области могут подчеркнуть, или, наоборот, замаскировать аномалию формы зубных рядов и челюстей [12].

При планировании ортодонтического лечения аномалий зубочелюстной системы, как правило, отсутствует баланс между дефицитом места в пределах зубного ряда и размерами морфологического базиса, то есть длиной и шириной апикальной и базальной дуг, а также длиной и шириной зубного ряда [13]. Кроме того, не все авторы учитывают факторы роста челюстей, тип лица и его эстетику для определения плана ортодонтического лечения с сохранением или удалением зубов [14]. Анализ именно нижней зубной дуги является определяющим фактором в принятии решения об удалении зубов. Необходимо также провести цефалометрический анализ [15].

Насовременном этапе развития ортодонтии до сих пор не существует определенных показаний к лечению с удалением отдельных зубов, учитывающих параметры кранио-фациального комплекса, степень несоответствия размеров зубов этим параметрам при различных вариантах индивидуальных размеров постоянных зубов. Развитие ортодонтической техники позволило ограничить случаи лечения с удалением отдельных зубов. Тем не менее, абсолютными показаниями к удалению зубов у пациентов с аномалиями остаются сверхкомплектные зубы неправильной формы, осложняющие процесс прорезывания постоянных зубов, либо нарушающие форму зубных дуг, а также при относительной и абсолютной макродонтии.

При планировании ортодонтического лечения аномалий зубочелюстной системы, как правило, отсутствует баланс между дефицитом места в пределах зубного ряда и размерами морфологического базиса, то есть длиной и шириной апикальной и базальной дуг, а также длиной и шириной зубного ряда. Кроме того, не все авторы учитывают факторы роста челюстей, тип лица и его эстетику для определения плана ортодонтического лечения с сохранением или удалением зубов [16].

Выбор метода лечения (с удалением или без удаления зубов) зависит от возможностей используемой ортодонтической аппаратуры. В XXI веке ортодонтия претерпела изменения. С внедрением нового вида несъемной ортодонтической техники - пассивного самолигирования - появилась возможность лечить сложные зубочелюстные аномалии без удаления комплектных зубов [17].

Таким образом, в настоящее время сформировался ряд ключевых позиций, определяющих актуальность дальнейшего изучения этой проблемы. В частности, в доступной нам литературе мы не нашли данных об особенностях клинической картины зубочелюстных аномалий, об особенностях строения зубных рядов и лицевого скелета у пациентов, которым необходимо удаление зубов по ортодонтическим показаниям. Кроме того, до сих пор не разработана автоматизированная система определения показаний к сохранению или удалению зубов при планировании ортодонтического лечения. Именно эти вопросы и явились предметом нашего исследования.

Для решения поставленных задач нами были обследованы и приняты на лечение пациенты с аномалиями зубочелюстной системы первого и второго класса Энгля, в количестве 100 человек, которым было показано удаление зубов перед ортодонтическим лечением, в возрасте от 17 до 35 лет.

Разделение пациентов на группы было произведено на основе нозологических форм зубочелюстных аномалий (табл. 1.):

Таблица 1

Распределение принятых на лечение пациентов

| Аномалии прикуса I класса Энгля |         | Нозологическая форма             |         |             |         |
|---------------------------------|---------|----------------------------------|---------|-------------|---------|
|                                 |         | Аномалии прикуса II класса Энгля |         |             |         |
|                                 |         | I подкласс                       |         | II подкласс |         |
| 22                              |         | 44                               |         | 34          |         |
| женщины                         | мужчины | женщины                          | мужчины | женщины     | мужчины |
| 12                              | 10      | 24                               | 20      | 18          | 16      |

В первой группе с аномалиями прикуса первого класса Энгля были удалены все первые премоляры.

Во второй группе с аномалиями прикуса второго класса первого подкласса Энгля были удалены первые верхние премоляры.

В третьей группе с аномалиями прикуса второго класса второго подкласса Энгля также были удалены первые верхние премоляры.

Наряду с премолярами у 75 пациентов были удалены третьи моляры при подготовке к ортодонтическому лечению.

Для лечения пациентов с аномалиями прикуса первого и второго класса Энгля мы применяли аппаратный метод с использованием несъемных ортодонтических аппаратов (брекет-система, техника straight-wire). Брекет-системы с прописью Roth использовалась в 81 случае, с прописью Damon в 19 случаях.

Все те клинические случаи, при которых можно было провести ортодонтическое лечение без удаления (то есть с сохранением зубов), мы не включали в группы обследованных лиц.

Стоматологическое обследование пациентов, нуждающихся в ортодонтической коррекции аномалий зубочелюстной системы, осуществлялось по стандартизированной схеме и включало в себя опрос, внешний осмотр и осмотр полости рта, исследование рентгеноцефалометрических показателей.

При выборе метода лечения мы учитывали возраст, индивидуальные особенности патогенеза аномалии, степень выраженности морфологических, функциональных и эстетических нарушений. Особое внимание обращали на профиль лица, положение губ относительно эстетической линии Ricketts, характер смыкания губ, размеры коронок зубов, угол наклона резцов к основанию челюсти, размер апикальных базисов, степень выраженности тесного положения зубов и дефицит места.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что изучение биометрических, антропометрических и рентгено-цефалометрических показателей строения зубных рядов у пациентов с аномалиями прикуса, нуждающихся в удалении зубов перед ортодонтическим лечением создает возможность четкого определения показаний для сохранения или удаления зубов перед ортодонтическим лечением.

### Список литературы

1. Proffit, W. R. (2006). *Modern orthodontics-translated from English*. M: MEDpress, 560.
2. Rooban, T., Krishnaswamy, N. R., & Ahmed, V. K. S. (2017). Gingival tissue proliferation into the tooth following iatrogenic miniscrew insertion: A newer underreported complication. *Indian Journal of Dental Research*, 28(2), 1-98.
3. Shinaishin, S. F., Ghobashy, S. A., & EL-Bialy, T. H. (2011). Efficacy of light-activated sealant on enamel demineralization in orthodontic patients: an atomic force microscope evaluation. *The open dentistry journal*, 5, 179.
4. Lee, Y. J., & Lee, T. Y. (2016). External root resorption during orthodontic treatment in root-filled teeth and contralateral teeth with vital pulp: A clinical study of contributing factors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 149(1), 84-91.
5. Khoroushi, M., & Kachuie, M. (2017). Prevention and treatment of white spot lesions in orthodontic patients. *Contemporary clinical dentistry*, 8(1), 11.
6. Tonetti, M. S., D'aiuto, F., Nibali, L., Donald, A., Storry, C., Parkar, M., ... & Deanfield, J. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *New England Journal of Medicine*, 356(9), 911-920.
7. Xu, F., & Tang, G. H. (2017). The impact of personality traits on adolescents' adaptation and compliance to clear retainers. *Shanghai kou qiang yi xue= Shanghai journal of stomatology*, 26(1), 98-101.
8. Aver'yanov, S. V., & Zubareva, A. V. (2015). Vzaimosvyaz' mezhdub zubochelestnyimi anomalijami i zabolevanijami paradonta [The relationship between dental anomalies and periodontal disease]. *Problemy stomatologii*, (2).
9. Antonova, I. N., & Bobrova, E. A. (2016). Ocenka klinicheskogo sostoyaniya tverdyh tkanej zubov pri ortodonticheskom lechenii [Assessment of clinical status of hard tissues of teeth for orthodontic treatment]. *Medicina: teoriya i praktika*, 1(1), 22-25.
10. Ben'kovskij, V. V. (2011). Klinicheskaya ocenka gigeny polosti rta pacientov, pol' zuyushchihsya ortodonticheskimi apparatami [Clinical assessment of oral hygiene of patients using orthodontic appliances]. VV Ben'kovskij: avtoref. dis. na soiskanie uchenoj stepeni. kand. med. nauk/Sankt-Peterburg.
11. Makeeva, I. M., Polyakova, M. A., & Hon, YA. A. (2014). Ocenka stomatologicheskogo statusa

yunosheskih sportivnyh hokkejnyh komand [Assessment of dental status of youth sports hockey teams]. In Byulleten' medicinskih internet-konferencij (Vol. 4, No. 12). Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu «Nauka i innovacii».

12. Gazizullina, O. R., & Danilova, M. A. (2014). Varianty primeneniya ehlastopozicionerov u pacientov s zubochehyustnolicevymi anomalijami [Variants of the use of elastopositioners in patients with dentofacial anomalies]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (2), 347-347.

13. Drobysheva, N. S. (2007). Ocenka ortodonticheskogo lecheniya vzroslyh pacientov s zubochehyustnymi anomalijami i vospalitel'no-distroficheskimi zabolevanijami parodonta [Evaluation of the orthodontic treatment of adult patients with dental and maxillary anomalies and periodontal inflammatory-dystrophic diseases] (Doctoral dissertation, NS Drobysheva).

14. Gevorkyan, T. V. (2014). Sostoyanie organov i tkanej polosti rta pri korrekcii zuboal'veolyarnyh anomalij i deformatsij s ispol'zovaniem stomatologicheskikh kapp [The state of the organs and tissues of the oral cavity during the correction of dentoalveolar anomalies and deformities using dental caps] (Doctoral dissertation, Avtoref. dis. kand. med. nauk).

15. Biryukov, A. S., & Kosyreva, T. F. (2015). Vliyanie mekhanicheskoy nagruzki nesemnoy apparaturi na tkani parodonta pri ortodonticheskom lechenii [The effect of mechanical load of fixed equipment on periodontal tissue during orthodontic treatment]. In *Nauka-XXI vek* (pp. 290-295).

16. Maslak, E. E., Onishchenko, L. F., Hmyzova, T. G., Ogonyan, E. A., & Gomenyuk, E. V. (2016). Karies zubov i uroven' stomatologicheskoy pomoshchi u dvenadcatiletnih detej Volgograda [Dental caries and the level of dental care in twelve-year-old children of Volgograd] (1981-2015 gg.). *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*, (3 (51)).

17. Kolobova, E. B. (2001). Ocenka vliyaniya ortodonticheskoy apparatury na sostoyanie organov polosti rta [Evaluation of the impact of orthodontic equipment on the state of the oral organs]. Avtoref. diss. kand. -Perm'



**ISSN 2181-9300**

**DOI 10.26739/2181-9300**

**Журнал Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлигидан 23.02.2018 йилда  
№1175 сонли гувоҳнома билан рўйхатдан ўтган  
Зарегистрировано свидетельством №1175 от 23.02.2018г.  
Агентством печати и информации Республики Узбекистана  
The Press and Information Agency of the Republic of Uzbekistan**

**№4 (2018)**

**Контакт редакций журналов. [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)  
000 Expert Lawyers. город Ташкент, Сергели 6,  
улица Мехригиё, 1-А  
[www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz) Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Ўаё: (+998-94) 404-0000**

**Editorial staff of the journals of [www.tadqiqot.uz](http://www.tadqiqot.uz)  
Expert Lawyers LLC The city of Tashkent, Sergeli 6,  
Mehrigiyo Street, 1-A.  
Email: [info@tadqiqot.uz](mailto:info@tadqiqot.uz)  
Phone: (+998-94) 404-0000**

