

*Samarqand*

**2025, №4 (121)**

**ISSN 2181-466X**

# *Doktor Axborotnomasi*







**Учредитель:**  
САМАРКАНДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ  
СОҒЛИКНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

# **ДОКТОР АХБОРОТНОМАСИ ВЕСТНИК ВРАЧА DOCTOR'S HERALD**

Журнал входит в перечень научных журналов  
и изданий, рекомендованных ВАК при  
Кабинете Министров Республики Узбекистан  
при защите докторских диссертаций

**UCH OYLIK  
ILMIY-AMALIY JURNAL**  
1997 yilda t.f.d. J. A. Ahtamov  
tomonidan tashkil etilgan

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**  
Основан в 1997 году  
д.м.н. Дж. А. Ахтамовым

**QUARTERLY SCIENTIFIC  
AND PRACTICAL JOURNAL**  
Founded in 1997  
by ph.d. J. A. Akhtamov

**Адрес редакции:**  
Республика Узбекистан, 140100, г.Самарканд,  
ул.Амира Темура, 18.  
**Тел.:** +998 97 9291009

**e-mail:** [vestnikvracha.vv@gmail.com](mailto:vestnikvracha.vv@gmail.com)

**Дополнительная информация:**  
[vestnikvracha.uz](http://vestnikvracha.uz)  
[sammu.uz](http://sammu.uz)

Журнал перерегистрирован в  
Самаркандском областном  
управлении печати и информации  
01 июля 2016 года  
(регистрационный № 09-35).

Разрешено к печати 30.12.2025  
Формат А4. Гарнитура Times New Roman.  
Объем 14,32 усл. п.л. Тираж 100 экз.  
Отпечатано в типографии Самаркандского  
государственного медицинского университета  
Заказ №231

**№ 4 (121)  
2025 yil**

ISSN 2181-466X

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**Главный редактор:**

Ж. А. Ризаев

**Зам. главного редактора:**

Б. Б. Негмаджанов

**Ответственный секретарь:**

В. О. Ким

А.А. Абдукадыров, Л.М. Абдуллаева,  
И.Р. Агабабян, Т.У. Арипова,  
Ж.А. Атакулов, А.А. Ахмедов,  
Ю.М. Ахмедов, А.Т. Джурабекова,  
Ш.Х. Зиядуллаев, Ш.Б. Иргашев,  
З.С. Камалов, З.Б. Курбаниязов,  
М.В. Лим, Г.У. Лутфуллаев,  
С.Э. Мамараджабов, Л.А. Мухамадиева,  
С.М. Мухамадиева, А.В. Полевщиков,  
Р.Ю. Рузибаев, Г.У. Самиева,  
А.Т. Сафаров, А.М. Хайдаров,  
Г.А. Хакимов, Т.Р. Хегай,  
Н.М. Шавази, А.М. Шамсиев,  
Р.Х. Шарипов, А.Ш. Шодиев,  
К.Э. Шомуродов, А.А. Юсупов,  
Н.А. Ярмухамедова

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Л. Н. Абдуллаева, М. О. Алиева, Д. М. Эргашева, М. А. Ахмадова, К. Ф. Зупаров**  
СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ

**N. E. Abdullayeva**  
OROLBO'YI HUDUDLARDA HELICOBACTER PYLORI TARQALISHI VA ME'DA SARATONI QIYOSIY PARALLELLARI

**Q. N. Ibragimov, Yu. M. Akhmedov**  
GIPOSPADIYANING BOSHCHA TURINI DAVOLASH USULLARI VA OPERATSIYADAN KEYINGI KUZATILADIGAN ASORATLAR

**Х. Д. Исламов, С. Б. Абдужамбаров, Я. В. Тен, Я. Ф. Зияев, И. Ф. Зияев, К. Ш. Израильбекова, М. Ж. Убайдуллаева**  
МОЛЕКУЛЯРНО—БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР CDKN-2A В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**B. X. Kalandarov, A. X. Imomov, V. V. Kosolapov, Sh. A. Imomov**  
EPIZODIK PARANOID SHIZOFRENIYADA GENDER OMILINING PSIXIATRIYAVIY REABILITATSIYANI OPTIMALLASHTIRISHNING BA'ZI JIHATLARI

**А. Б. Кутлумуратов, П. И. Зарипова, С. М. Узаков, М. Д. Жураев**  
ЛОКОРЕГИОНАРНЫЕ РЕЦИДИВЫ, УДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЖЕНЩИН САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА

**У. С. Мамедов, Е. А. Гайсина, Н. М. Рахимов**  
ВАЛИДАЦИЯ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ БИОМАРКЕРНОЙ ПАНЕЛИ ПРИ РАКОВОЙ ПРЕКАХИКСИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

**Ф. А. Холбоев, Ф. Х. Бойманов, З. А. Маннонова, К. И. Ходжамкулова**  
ТУҒРУҚ ТРАВМАЛАРИДА БОШ МИЯ ПАРДАЛАРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР

**Ш. А. Хусинова, Ж. А. Ризаев, А. Г. Гадаев**  
СУРУНКАЛИ ЮРАК ҚОН-ТОМИР ВА НАФАС ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ МАВЖУД ШАҲАРДА ЯШОВЧИ БЕМОРЛАРНИНГ ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКЛАРИНИ ЎРГАНИШ (САМАРҚАНД ВИЛОЯТИ МИСОЛИДА)

## CONTENT

### ORIGINAL ARTICLES

**L. N. Abdullayeva, M. D. Aliyeva, D. M. Ergasheva, M. A. Akhmadova, K. F. Zuparov**  
STATE OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIA

**N. E. Abdullayeva**  
PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI IN THE AREAS OF THE ARAL SEA AND COMPARATIVE PARALLELS WITH STOMACH CANCER

**Q. N. Ibragimov, Yu. M. Akhmedov**  
TREATMENT TACTICS FOR CAPITALATED HYPOSPADIAS AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

**H. Dj. Islamov, S. B. Abdujapparov, Y. V. Ten, Y. F. Ziyaev, I. F. Ziyaev, K. Sh. Izrailbekova, M. J. Ubaydullaeva**  
MOLECULAR BIOLOGICAL MARKER CDKN-2A IN EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

**B. Kh. Kalandarov, A. Kh. Imamov, V. V. Kosolapov, Sh. A. Imamov**  
SOME ASPECTS OF OPTIMIZING PSYCHIATRIC REHABILITATION CONSIDERING THE GENDER FACTOR IN EPISODIC PARANOID SCHIZOPHRENIA

**A. B. Kutlumuratov, P. I. Zaripova, S. M. Uzakov, M. D. Dzhuraev**  
LOCOREGIONAR RELAPSES, DISTANT METASTASES AND SURVIVAL RATE AT DIFFERENT STAGES OF BREAST CANCER AMONG WOMEN OF THE SAMARKAND AREA OF UZBEKISTAN

**U. S. Mamedov, E. A. Gaysina, N. M. Rakhimov**  
VALIDATION AND REPRODUCIBILITY OF A BIOMARKER PANEL IN CANCER-RELATED PRECACHEXIA OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

**F. A. Kholbev, F. H. Boymanov, Z. A. Mannonova, K. E. Khodjamkulova**  
MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRAIN MEMBRANES DURING BIRTH TRAUMA

**Sh. A. Khusinova, J. A. Rizaev, A. G. Gadayev**  
STUDYING THE ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART-VASCULAR AND RESPIRATORY DISEASES LIVING IN CITIES (IN THE EXAMPLE OF SAMARKAND REGION)

**З. М. Юнусова, Г. З. Шодикуллова,  
Д. Р. Худоярова**  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ  
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**М. А. Алиев, А. М. Мамадалиев,  
Н. А. Yarmuhammedova**  
KRANIOSEREBRAL TRAVMALAR  
OQIBATLARI BO'LGAN BEMORLARDA  
NEUROREABILITATSIYA USULLARINING  
SAMARADORLIGI

**М. А. Алиев, Ж. Г. Турсунов**  
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

**I. Sh. Bobojonov, Z. Q. Xodjayeva**  
SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI VA  
BUYRAK FIBROZINING RIVOJLANISHIDA  
TRANSFORMATSIYALOVCHI O'SISH  
OMILI-BI NING ROLI

**R. Gafarov, P. Shukla**  
TRIBULUS TERRESTRIS PREPARATLARINING  
ERKAKLAR JINSIY BUZILISHLARINI  
DAVOLASHDAGI O'RNI

**В. О. Ким, Б. Б. Негмаджанов**  
ОСОБЕННОСТИ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ  
ПРИ АНОМАЛИЯХ МЮЛЛЕРОВЫХ  
ПРОТОКОВ У БЕРЕМЕННЫХ

**Э. О. Махмудова, М. Ф. Усманова,  
Г. А. Карджавова**  
ПОСТВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У  
НЕДОНОШЕННЫХ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**М. А. Саидов, Н. В. Пирматова, Г. А. Кабилова**  
РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В  
РАЗВИТИИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У  
ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ ДО И  
ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО  
ШУНТИРОВАНИЯ

**М. М. Усманова, Н. М. Нормурадова**  
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПЛОДА  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У МАТЕРИ

**Z. M. Yunusova, G. Z. Shodikulova,  
D. R. Khudoyarova**  
CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF  
PREGNANCY AGAINST THE BACKGROUND  
OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE  
TISSUE DYSPLASIA

## LITERATURE REVIEW

**M. A. Aliyev, A. M. Mamadaliyev,  
N. A. Yarmuhammedova**  
EFFECTIVENESS OF  
NEUROREHABILITATION METHODS IN  
PATIENTS WITH THE OUTCOMES OF  
TRAUMATIC BRAIN INJURY

**M. A. Aliev, J. G. Tursunov**  
HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF  
METHODS FOR TREATING SPINAL  
DISORDERS

**I. Sh. Bobojonov, Z. Q. Xodjayeva**  
ROLE OF TRANSFORMING GROWTH  
FACTOR-B1 IN THE DEVELOPMENT OF  
CHRONIC KIDNEY DISEASE AND RENAL  
FIBROSIS

**R. Gafarov, P. Shukla**  
THE ROLE OF TRIBULUS TERRESTRIS IN  
THE MANAGEMENT OF MALE SEXUAL  
DISORDERS

**V. O. Kim, B. B. Negmadjanov**  
FEATURES OF PREGNANCY OUTCOMES IN  
CASES OF MULLER DUCT ABNORMALITIES  
IN PREGNANT WOMEN

**E. O. Makhmudova, M. F. Usmanova,  
G. A. Kardzhavova**  
POSTVENTILATION COMPLICATIONS IN  
PRETERM INFANTS: PATHOGENETIC  
ASPECTS OF PREVENTIVE THERAPY

**M. A. Saidov, N. V. Pirmatova, G. A. Kabilova**  
THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE  
DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION  
IN PATIENTS WITH ANGINA BEFORE AND  
AFTER CORONARY ARTERY BYPASS  
GRAFTING

**M. M. Usmanova, N. M. Normuradova**  
ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF  
FETAL CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS  
WITH MATERNAL DIABETES MELLITUS

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

124 FOR AUTHORS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.38095/2181-466X-20251214-4-7

УДК 616.381-089.873-06:612.017

**СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА  
У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ  
С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ****Л. Н. Абдуллаева, М. О. Алиева, Д. М. Эргашева, М. А. Ахмадова, К. Ф. Зупаров**  
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** послеоперационная вентральная грыжа, гнойно-воспалительные осложнения, иммунограмма.**Tayanch soʻzlar:** amaliyotdan keyingi qorin churra, yiringli-yalligʻlanishli asoratlar, immunogramma.**Key words:** postoperative ventral hernia, purulent-inflammatory complications, immunogram.

Известно, что большинство используемых в настоящее время синтетических материалов, являясь инородным телом, способствуют поддержанию воспалительной реакции в ране в силу недостаточной биологической инертности или несоответствующей структуры. Использование сетчатых эндопротезов вызывает у пациентов послеоперационные раневые гнойно-воспалительные осложнения. Сложной проблемой остается профилактика и лечение послеоперационных местных и общих осложнений, частота которых достигает 35%.

**AMALIYOTDAN KEYINGI QORIN CHURRASI BILAN TEKSHIRILGAN BEMORLARDA  
HUJAYRAVIY VA GUMORAL IMMUNITET HOLATI****L. N. Abdullayeva, M. O. Aliyeva, D. M. Ergasheva, M. A. Ahmadova, K. F. Zuparov**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, Oʻzbekiston

Maʼlumki, hozirda qoʻllanilayotgan sintetik materiallarning aksariyati yot jism boʻlgani sababli, yetarli biologik inertlikka ega emasligi yoki mos kelmaydigan tuzilishi tufayli jarohatda yalligʻlanish reaksiyasining saqlanib qolishiga sabab boʻladi. Toʻgʻri endoprotezlardan foydalanish bemorlarda amaliyotdan keyingi jarohatlarning yiringli-yalligʻlanish asoratlarini keltirib chiqaradi. Amaliyotdan keyingi mahalliy va umumiy asoratlarning oldini olish va davolash murakkab muammo boʻlib qolmoqda, ularning uchrashish chastotasi 35% ga yetadi.

**STATE OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH  
POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIA****L. N. Abdullayeva, M. D. Aliyeva, D. M. Ergasheva, M. A. Akhmadova, K. F. Zuparov**

Tashkent state medical university, Tashkent, Uzbekistan

It is known that most of the synthetic materials currently in use, being foreign bodies, contribute to sustaining an inflammatory response in the wound due to insufficient biological inertness or inappropriate structure. The use of mesh endoprostheses causes postoperative purulent-inflammatory wound complications in patients. Prevention and treatment of postoperative local and systemic complications remains a challenging problem and its frequency reaches 35%.

**Актуальность.** Вследствие операций на органах брюшной полости, выполненные в результате разных заболеваний и повреждений, может развиваться послеоперационная вентральная грыжа. При этом общее количество послеоперационных вентральных грыж неуклонно идёт вверх, составляя 26 % среди общей массы грыженосителей [3].

С увеличением числа операций по поводу послеоперационных вентральных грыж операции всё чаще проводятся в условиях уже имеющегося инфицирования тканей, вызванного раневыми осложнениями после предыдущей операции, что дополнительно усложняет лечение [2].

Несмотря на хорошую биосовместимость и инертность современных сетчатых имплантатов, параллельно с ростом числа выполняемых операций растёт количество «имплант-ассоциированных» осложнений. В связи с этим представляется важным уточнить, с чем связаны данные осложнения [1].

Изменения в регуляции иммунного ответа, что может способствовать хроническому воспалению и дальнейшему повреждению тканей. С точки зрения иммунологии, ответ клеточного иммунитета на инфекционные заболевания является основным фактором развития послеоперационной вентральной грыжи [5].

Понимание механизмов активации иммунной системы, включая роль клеточных компонентов иммунитета, имеет важное значение для разработки новых диагностических подходов [4].



**Цель:** на основе изучения клинико-иммунологических особенностей аллогерниопластики при послеоперационных вентральных грыжах доказать значимость иммунных параметров в патогенезе заболевания с целью оптимизации лечебной тактики.

**Материалы и методы исследования.** Результаты основаны на изучении данных, которые были получены вследствие хирургического лечения 137 больных, у которых отмечалась послеоперационная вентральная грыжа и которые получали стационарное лечение в клиниках при кафедре Хирургических болезней Ташкентского педиатрического медицинского института с 2020 по 2022 гг. Пациенты были разделены на 2 группы.

Контрольная группа, которую составили 64 пациента. Им применяли классический полипропиленовый протез «Эсфил-тяжелый» обладающий большой материалоемкостью.

Основная группа, которую составили 73 пациента. Им применяли полипропиленовый протез «Эсфил-легкий».

Определение стандартной иммунограммы в периферической крови включало определение параметров клеточного и гуморального звена иммунитета.

Используемый нами метод иммуноанализа проводился для определения иммуноглобулинов классов А, G, М в сыворотке крови пациентов. Исследование количества в сыворотке крови Ig А, G, М осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты исследования и их обсуждения.** Для исследования выраженной воспалительной реакции на полипропиленовый имплант в ближайшем послеоперационном периоде мы провели цитологическое исследование выделяемого экссудата из раны в течение 3-7 суток. Мы изучали течение раннего послеоперационного периода у больных, у которых дренажные трубки функционировали в течение 1-7 суток в связи с наличием отделяемого (серома, лимфорея, геморрагическое отделяемое) из раны (рис.1).

Результаты цитологического исследования раневого экссудата в динамическом наблюдении указаны на рисунке 2 и 3.

Следует отметить, что у больных основной группы на 5-е сутки послеоперационного периода воспалительная реакция находилась на менее выраженном уровне по количеству гранулоцитов, в то время как фибропластическая— была более ярко выражена за счёт содержания макрофагов/фибробластов в экссудате, по сравнению с больными контрольной группы ( $p \leq 0,05$ ).

При УЗИ раневого процесса в послеоперационном периоде в основной и контрольной группе было отмечено, что воспалительный инфильтрат в области протезов был относительно выраженным в группе применения тяжелой сетки в сравнении с применением легкой сетки на 3 сутки после протезирования. К 6 суткам инфильтрат в основной группе имел тенденцию к уменьшению, а в контрольной группе сохранялся.



Рис. 1. Вид зоны оперативного вмешательства после аллогерниопластики: дренажные трубки подключены к системе.

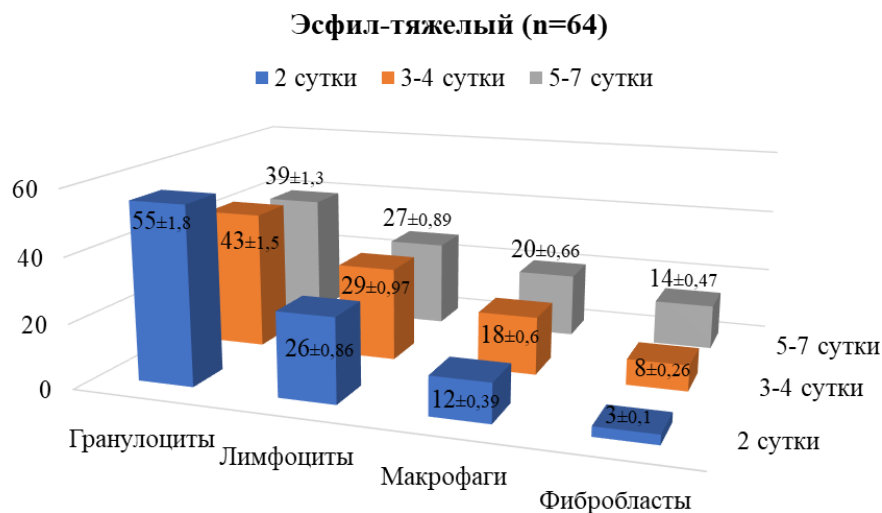


Рис. 2. Процентное соотношение основных клеточных элементов при цитологии раневого экссудата

Раневые осложнения после аллопластики заключались в развитии серомы, инфильтрата, нагноения послеоперационной раны, гематомы и краевого некроза кожно-подкожно-жирового лоскута, лимфорея. Серома остаточной полости диагностировались у 3 (4,1%) пациентов в группе использования сетки Эсфил легкий и у 8 (12,5%) пациентов в группе использования сетки Эсфил тяжелый. Известно, что это осложнение наблюдается в основном после аллогерниопластики по поводу гигантских грыж в позиции on lay.

На рисунке 4 представлена структура местных осложнений в послеоперационном периоде у больных с послеоперационной вентральной грыжей.

Анализ относительных показателей клеточного иммунитета выявил достоверное снижение общего числа Т-клеток и их субпопуляций. Как можно заметить из рисунка 5, явно выраженный дефицит отмечался у больных с послеоперационной вентральной грыжей по сравнению с данными контрольной группы ( $42,5 \pm 1,2\%$  против  $56,4 \pm 1,9\%$  в контроле,  $P < 0,01$ ). Низкий уровень Т-лимфоцитов является неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим на снижение эффекторной функции Т-клеток.

Гуморальное звено иммунитета представлено содержанием CD20+ лимфоцитов, а также синтезированными ими иммуноглобулинами А, М, G.

В качестве группы контроля для иммунологических исследований использовались данные, полученные при обследовании состояния здоровья у жителей г. Ташкента Мирзо Улугбекского района в рамках стандартного углубленного медицинского осмотра (диспансеризация) в семейной поликлинике № 5. Уровень сывороточных иммуноглобулинов был определен в сыворотке крови у 20 здоровых человек, соответствующего возраста и пола (контрольная группа).

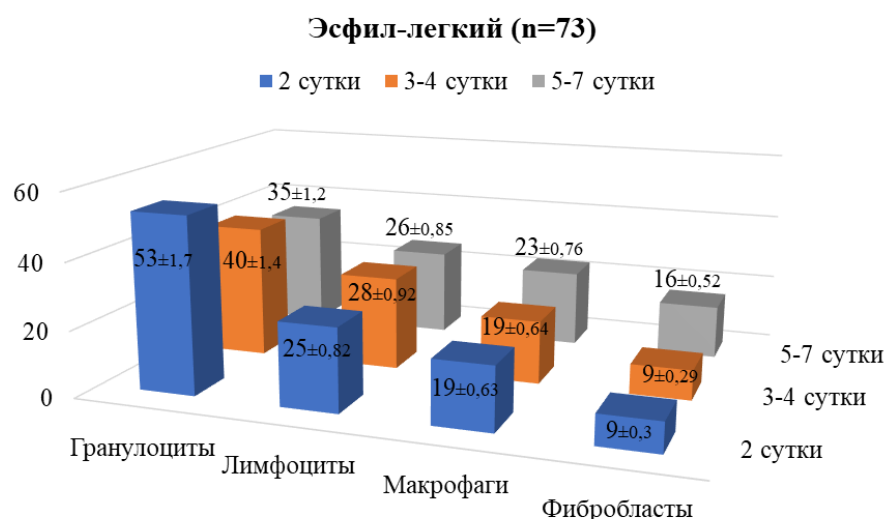


Рис. 3. Процентное соотношение основных клеточных элементов при цитологии раневого экссудата

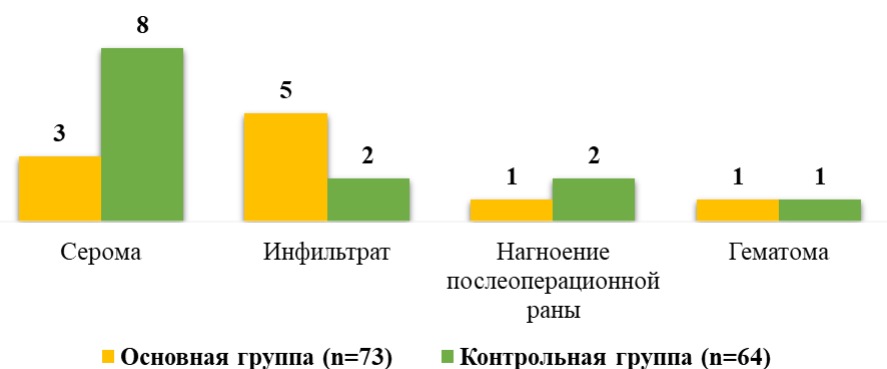


Рис. 4. Характер местных осложнений у пациентов с ВОПГ в группах сравнения.

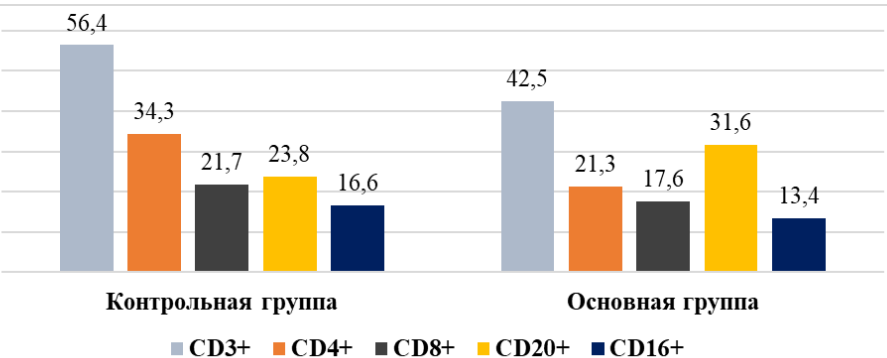


Рис. 5. Относительные значения показателей Т и В - системы иммунитета у обследованных больных.

Результаты анализа по содержанию в крови сывороточных иммуноглобулинов пациентов показали увеличенный синтез IgG в 1,44 раза по сравнению с группой контроля, тенденцию к повышению IgA и синтеза IgM (рис.6).

Результаты иммунологических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с послеоперационной вентральной грыжей при угнетении Т-клеточного состава иммунной системы выявляется выраженный дисбаланс в гуморальном звене иммунитета.

Таким образом, применение тяжелого полипропиленового импланта с целью протезирования передней стенки живота при послеоперационной вентральной грыже способствует достоверной пролонгации фазы экссудации воспалительного процесса, что является предиктором раневых осложнений аллогерниопластики в позиции on lay. При исследовании послеоперационных раневых осложнений у больных с полипропиленовыми имплантами «Эсфил-легкий» и «Эсфил-тяжелый» нами выявлено увеличение количества осложнений в контрольной группе, где применяли полипропиленовый имплант «Эсфил-тяжелый» в виде серомы послеоперационной раны с 4,2% до 12,6% ( $p \leq 0,01$ ), нагноений послеоперационной раны с 1,5% до 3,2% ( $p \leq 0,01$ ), что свидетельствует лучшей биологической совместимости полипропиленового импланта «Эсфил-легкий» по отношению к «Эсфил-тяжелый».

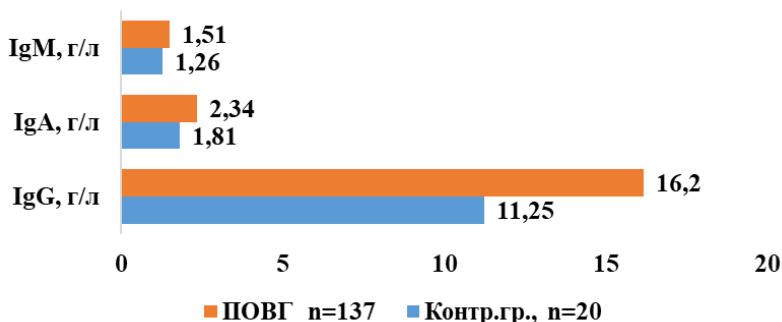


Рис.6. Уровень иммуноглобулинов у обследованных.

#### Использованная литература:

1. Бозоров М. М., Зупаров К. Ф. Иммунологических Изменениях При Деструктивном Холецистите // International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies (ITALY). –2024.–Т.5.–С.15-17.
2. Бозоров М. М., Зупаров К. Ф. Профилактика Осложнений В Виде Гнойных Воспалительных Процессов При Послеоперационных Вентральных Грыжах В Условиях Инфекции //International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies (ITALY).–2024.–Т.5.–С.37-39.
3. Зупаров К.Ф., Алимханов О.О.
4. Amaliyotdan keyingi qorin churrasi bilan tekshirilgan bemorlarda hujayraviy va gumoral immunitet holati//amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. – 2025. – Т. 4. – №. 3. – С. 183-187.
5. Мухаммадова Д. М., Зупаров К. Ф. Профилактика Гнойно-Воспалительных Осложнений После Холецистэктомии //International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies (ITALY). – 2024. – Т. 7. – С. 1-2.
6. Турсуметов А. А., Аскарров Т. А., Зупаров К. Ф. Клинико-иммунологические аспекты диагностики и лечения послеоперационных вентральных грыж //Проблемы биологии и медицины. – 2020. – Т. 122. – №. 5. – С. 274.



## OROLBO‘YI HUDUDLARDA HELICOBACTER PYLORI TARQALISHI VA ME‘DA SARATONI QIYOSIY PARALLELLARI

N. E. Abdullayeva

Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali, Urganch, O'zbekiston

**Tayanch so‘zlar:** helicobacter pylori, ureaza, skrining.

**Ключевые слова:** Helicobacter pylori, уреаз, скрининг.

**Key words:** Helicobacter pylori, urease, screening.

Helikobakter pilorini aniqlashning bir qancha usullari mavjud bo‘lib, nafas ureaza testi orqali aniqlash kam invazivligi va yuqori spesifikligi bilan ustunlik qiladi. Mahsusligi-95-98%, sezgirligi-90-95%. Tekshiruvning noinvazivligi va juda oddiy tartibda o‘tkazilishi me‘da saratonini skriningi bir qismi sifatida o‘tkazishga imkon yarata-di.

## РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ HELICOBACTER PYLORI В РАЙОНАХ АРАЛЬСКОГО МОРЯ И СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

Н. Э. Абдуллаева

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан

Существует несколько методов выявления Helicobacter pylori, и определение с помощью дыхательного уреазного теста превосходит другие методы благодаря своей минимальной инвазивности и высокой специфичности. Специфичность составляет 95-98%, чувствительность — 90-95%. Неинвазивность и простота проведения исследования позволяют использовать его в качестве части скрининга рака желудка.

## PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI IN THE AREAS OF THE ARAL SEA AND COMPARATIVE PARALLELS WITH STOMACH CANCER

N. E. Abdullayeva

Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan

There are several methods for detecting Helicobacter pylori, and detection through the breath urease test is preferred due to its minimally invasive nature and high specificity, its specificity is 95-98%, and sensitivity is 90-95%. The non-invasive nature of the test and its very simple procedure allow it to be used as part of stomach cancer screening.

**Muammoning dolzarbligi.** Me‘da saratoni dunyo bo‘yicha aholi o‘limiga sabab bo‘luvchi yetakchi sababligicha qolmoqda. Xar yili dunyo bo‘yicha o‘rtacha 1000000 yangi holatlar hisobga olinadi. O‘zbekiston aholisi orasida tarqalishi bo‘yicha sut bezi va bachadon bo‘yni saratonidan keyin 3-o‘rinni, kasallanish ko‘rsatkichi bo‘yicha 2-o‘rinni va o‘lim ko‘rsatkichi bo‘yicha 5-o‘rinni egallaydi. Kasallanish ko‘rsatkichi har 100000 aholiga 3.9; tarqalganlik har 100 000 aholiga 13.9 va o‘lim ko‘rsatkichi 28.4% tashkil qiladi. Yosh kesimida ko‘radigan bo‘lsak 75% xolatlarda 50-75 yoshda hisobga olinadi.

Me‘da saratonining kelib chiqishi asosan alimentar omillar va helicobakter pilori infeksiyasi bilan bog‘lanadi. Helikobakter pilorini aniqlashning bir qancha usullari mavjud bo‘lib, nafas ureaza testi orqali aniqlash kam invazivligi va yuqori spesifikligi bilan ustunlik qiladi. Mahsusligi-95-98%, sezgirligi-90-95%.

Me‘da saratoni skriningi tarixiga nazar soladigan bo‘lsak, Yaponiyada 1960-yillarda yop-pasiga gastroskopiya boshlangan. 1983-yilda tekshiruv 40 yoshdan oshgan aholi qamrab olingan [1].

Koreya amaliyotida, Milliy Saraton Skriningi Dasturi doirasida 1999-yildan beri 40-74 yoshdagi insonlar orasida gastroskopiya o‘tkaziladi. Tekshiruv 2005-yilgacha bepul bo‘lsada, keyinchalik qisman to‘lov orqali amalga oshirilgan. Kuzatishlar natijasiga ko‘ra skrining kasallanish va o‘lim ko‘rsatkichini kamaytirgan [2,3,4].

Xitoyda me‘da saratoni skriningi 2003-yilda 40-69-yoshdagi qishloq aholisi orasida boshlangan va 2011-yildan shaxar aholisini qamrab olgan, hamda 70% kasallik erta bosqichda hisobga olingan. Dastlab mahsus savolnomalar orqali yuqori xavf guruhiga kiruvchi qatlam ajratib olingan va endoskopiya taklif qilingan. Ushbu dastur doirasida 50 000 nafar aholi qamrab olingan va 10 000 nafari ajratib olinib gastroskopiya tavsiya qilingan [5,6]. 2011-yilda nashr qilingan “Technical plan for Early diagnosis and Treatment of Cancer” dastur bo‘yicha skrining tekshiruvi sifatida 2 ta tekshiruv: endoskopiya va qon zardobida pepsinogenni aniqlash har uch yilda bir

marta o'tkazish tavsiya qilingan [7].

Shuni ta'kidlash kerakki, sharqiy Yevropa va AQShda me'da saratoni dasturi mavjud emas. Buyuk Britaniya assotsiatsiyasi ma'lumotlariga ko'ra so'ngi 10 yillikda kasallanish ko'rsatkichi kamayishi kuzatilmoqda va bu holat skrinig tekshiruvlarining samarasi deb baholanmoqda. Vaholanki, me'da saratonini diagnostik usullari va boshqa keraksiz tahlillar uchun sarflanadigan chiqim skrinig uchun ishlatiladigan mablag'dan bir necha marta ortiq ekanligi isbotlangan [8,9].

AQSh izlanuvchilari ma'lumotlariga ko'ra, traditsion skrinig me'da saratoni o'rta xavfiga kiruvchi guruh orasida kasallik tarqalish darajasiga ta'sir o'tkazmagan. Saraton Milliy Instituti (NCI) ham endoskopik skrinigning me'da saratoni kasallanish ko'rsatkichini pasaytirishini tasdiqlamadi [10]. Me'da saratoni kasallikka xos klinik belgilar paydo bo'lmaguncha aniqlashning boshqa imkoni yo'qligi nuqtai nazardan olib qaralsa, me'da saratoni yuqori xavf guruhiga kiruvchi kontingent uchun odatiy skrinig tekshiruvlari juda ahamiyatlidir. Shuning uchun ham gartroskopik tekshiruvdan o'tishi kerak bo'lgan qatlamni shakllantirish zarur. Hozirgi vaqtda ba'zi Osiyo davlatlari va sharqiy Yevropa kabi me'da saratoni keng tarqalgan hududlarda skrinig tekshiruvlari yo'lga qo'yilgan. Me'da saratoni skrinig sifatida kontrastli flurografiya, endoskopiya, biopsiya, Helicobacter pylorini aniqlash, pepsinoge, gastrin va H.pylori serologik testi tavsiya qilingan.

**Maqsad.** Me'da saraton oldi kasalliklari va saraton kasalliklarini erta bosqichda aniqlash.

**Vazifalar.**

- Xorazm viloyatida me'da saratoni bilan kasallanish yuqori bo'lgan 3 ta tumanida 50-70-yoshdagi erkak jinsiga mansub uyushmagan aholi orasida helicobakter pilori tarqalish darajasini aniqlash.
- Me'da saratoni bilan og'rigan bemorlarda o'sma lokalizasiyasidan kelib chiqqan holda helicobacter pylori tarqalish darajasini aniqlash.
- Helicobakter pilori bilan zararlangan aholida endoskopik tekshiruv o'tkazildi va me'da shilliq qavati uch nuqtasidan biopsiya olindi.

**Material va metodlar.**

Xorazm viloyatida me'da saratoni tarqalishi 2017-2024-yillar ko'rsatkichlari tahlil qilindi. Nafas ureaza testi. Endoskopik tekshiruv natijalari.

**Tekshiruv predmeti.**

RIO va RIATM Xorazm filiali tashkiliy uslubiy bo'lim statistik ma'lumotlari tahlil qilindi.

Xorazm viloyatining 3 ta tumanida 50-70-yoshdagi aholida helicobacter pylorini aniqlovchi nafas testi o'tkazildi.

**Natijalar.** Xorazm viloyatida 2017-2024-yillarda yangi kasallanish holatlari tahlil qilindi.

Ushbu yillar oralig'ida umumiy kasallanish holatlari miqdori yilma-yil o'zgarib bordi. Eng yuqori ko'rsatkich 2023 yilda (143 ta holat), eng past ko'rsatkich esa 2022 yilda (103 ta holat) qayd etilgan.

Jinsiy taqsimotga ko'ra:

- Ko'p yillarda erkaklar orasida kasallanish holatlari ayollarnikiga nisbatan ancha yuqori bo'lgan.
- 2023 yilda erkaklar orasida kasallanish holati ayniqsa yuqori bo'lib, 113 ta holatni tashkil etgan.

Kasallik bosqichlari bo'yicha:

- Ko'pchilik bemorlar 2 yoki 3-bosqichda aniqlangan.
- 1-bosqichda aniqlangan holatlar nisbatan kam, 2020 yildan boshlab biroz ko'payish kuzatilgan.
- 4-bosqichdagi kasalliklar soni yillar davomida biroz kamaygan ko'rinadi (2024 yilda 12 ta holat) (1-jadval).

1 jadval.

**Xorazm viloyatida 2017-2024-yillarda kasallanish ko'rsatkichlari.**

Yil	umumiy	ayol	erkak	1-bosqich	2-bosqich	3-bosqich	4-bosqich
2017	131	46	85	0	2	103	25
2018	116	51	65	4	18	69	25
2019	128	43	85	4	25	71	28
2020	132	60	72	2	43	70	17
2021	124	40	104	0	43	60	12
2022	103	35	68	8	41	40	14
2023	143	30	113	8	45	73	17
2024	135	48	87	8	49	66	12

2 jadval.

**Nafas ureaza testi.**

Tumanlar	Nafas ureaza testi o'tkazilgan aholi	Musbat natija
Shovot	117	27,3%(n=32)
Xonqa	35	11%(n=4)
Urganch shaxar	44	25%(n=11)
Jami:	196	47

3 jadval.

**EGDS va 3 nuqtadan biopsiya olish natijalari.**

Surunkali yuza gastrit	Atrofik gastrit	Me'da yara kasalligi
38.2%(n=18)	6.3%(n=3)	10,6%(n=5)
Surunkali yuza gastrit	Atrofik gastrit	Me'da yara kasalligi
38.2%(n=18)	6.3%(n=3)	10,6%(n=5)

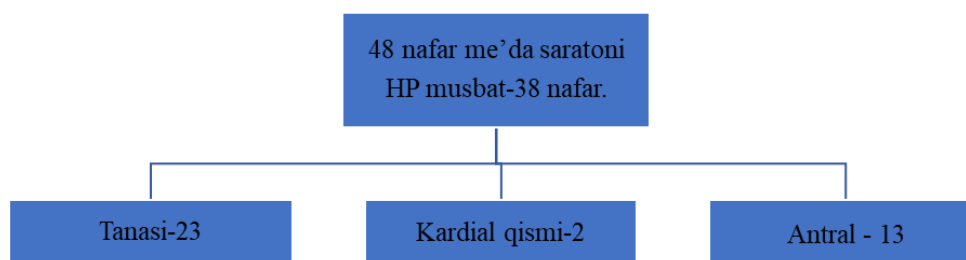
Eng yuqori kasallanish ko'rsatkichlari kuzatilgan 3 ta tumanda 50-70 yoshdagi erkak jinsli aholida nafas ureaza testi o'tkazildi (2-jadval).

Xorazm viloyatining ayrim tumanlarida nafas ureaza testi natijalari: ushbu test turli tumanlarda aholining ayrim qismlari orasida o'tkazilgan bo'lib, jami 196 kishiga test o'tkazilgan, shundan 47 nafarida test musbat natija bergan.

Hududlar kesimida: Shovot tumanida test eng ko'p o'tkazilgan – 117 kishi tekshirilib, ularning 27,3% (ya'ni 32 kishi) da musbat natija aniqlangan. Xonqa tumanida esa testdan o'tgan 35 kishidan faqat 4 nafarida (bu 11%) ijobiy natija qayd etilgan. Urganch shahrida testdan o'tgan 44 kishining 25%, ya'ni 11 kishida musbat natija aniqlangan.

Musbat natija olingan bemorlardan gastroskopiya o'tkazildi va tasodifiy uch nuqtadan biopsiya olindi (3-jadval).

Me'da saratoni va helicobakter bakter pilori (1 rasm).



1 rasm.

**Xulosalar.**

Shovot, Xonqa tumani va Urganch shahrida 50-70-yoshgacha bo'lgan uyushmagan 196 nafar aholida HP aniqlovchi nafas ureaza testi o'tkazildi va 23.9%(n=47) bemorlarda musbat natija olindi.

RIO va RIOATM Xorazm viloyatida me'da saratoni tashxisi qo'yilgan va HP eradikatsion terapiya o'tkazilmagan 48 nafar bemorda HP aniqlovchi nafas ureaza testi o'tkazildi va 79.2% (n=38) bemorlarda musbat natija olindi.

HP musbat natija olingan bemorlarning 55.3% (n=26) da me'da surunkali kasalliklari va 2.1% (n=1) da noinvaziv saraton aniqlandi.

**Foydalanilgan adabiyotlar:**

- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC Sci Publ 2004;157:301–310.
- Sakaki N, Kozawa H, Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between Helicobacter pylori infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 2:198–203.
- Rugge M., Genta R. M. Staging and grading of chronic gastritis. Human Pathology. 2005; 36: 228–233.



4. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. Dig. Liver Dis. 2008;40 (8): 650–658.
5. Agrus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand. J. Gastroenterol. 2012;47 (2):136–147.
6. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy. 2012;44 (1):74–94.
7. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. Digestion 2011;83:253–260.
8. Choi K. S., Jun J. K., Suh M. et al. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: a population-based study. PLoS One, 2012, no. 7, pp. e50041. doi: 1371/journal.pone.0050041
9. Asaka M., Kato M., Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. Journal Gastroenterol, 2014, no. 49, pp. 1–8. doi: 10.1007/s00535-013-0897-8
10. Hosokawa O., Hattori M., Takeda T. et al. Accuracy of endoscopy in detecting gastric cancer. J. Gastroenterol Mass. Surv, 2004, no.42, pp.33–39.

DOI: 10.38095/2181-466X-20251214-12-15

УДК 616.62-007.272-089-053.2

## GIOSPADIYANING BOSHCHA TURINI DAVOLASH USULLARI VA OPERATSIYADAN KEYINGI KUZATILADIGAN ASORATLAR

Q. N. Ibragimov, Yu. M. Axmedov

Samarqand viloyat bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Samarqand,  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

**Ключевые слова:** гипоспадия; уретропластика; искривление, порок развития полового члена, детская урология, реконструкция гениталий

**Tayanch so'zlar:** gipospadiya; uretroplastika; egrilik, jinsiy olatni malformatsiyasi, bolalar urologiyasi, jinsiy a'zolar-ni qayta tiklash.

**Key words:** hypospadias; urogenital; congenital, penile malformation, pediatric urology, genital reconstruction

Gipospadiya - so'ngi yillarda gipospadiya jinsiy olatni eng keng tarqalgan patologiyalaridan biriga aylandi. Ushbu kasallikni davolashning yagona samarali usuli jarrohlik aralashuvidir. Boshcha gipospadiyani davolashning quyidagi an'anaviy usullari operatsiyadan keyingi asoratlarning yuqori xavfi va eng ijobiy natijalarni izlash va uretra va jinsiy olatni qayta tiklashga xavfsiz yondashuv bilan izohlanadi.

## ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВЧАТОЙ ФОРМЫ ГИПОСПАДИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

К. Н. Ибрагимов, Ю. М. Ахмедов

Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр, Самарканд,  
Самаркандский медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

В последние годы гипоспадия является одной из распространенных патологий полового члена. Единственным эффективным способом лечения этого заболевания является хирургическое вмешательство. Ниже перечисленные традиционные методы лечения головчатой гипоспадии объясняются высоким риском послеоперационных осложнений и продолжающимся поиском наиболее положительных исходов и безопасного подхода к реконструкции уретры и полового члена.

## TREATMENT TACTICS FOR CAPITALATED HYPOSPADIAS AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Q. N. Ibragimov, Yu. M. Akhmedov

Regional Children's Multidisciplinary Medical Center, Samarkand,  
Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Hypospadias is a congenital anomaly of the genitourinary system in boys, characterized by an abnormal position of the external opening of the urethra and ventral curvature of the penis. The most complex form is considered to be capitate form hypospadias, in which the severity of the pathology is determined not only by the anatomical location of the urethral opening, but also by dysplasia of the ventral triangle of the penis.

**Kirish.** Gipospadiya o'g'il bolalarda siydik-tanosil tizimining eng keng tarqalgan tug'ma nuqsonlaridan biri hisoblanadi. U yangi tug'ilgan o'g'il bolalarda 1:200 dan 1:300 gacha nisbatda uchraydi. Xozirgi vaqtda uch yuzdan ortiq jarrohlik davolash usullari mavjud, shunga qaramasdan operatsiyadan keying asoratlar kuzatilishi yuqoriligicha qolmoqda. Ushbu patologiyaning turli xel shakllari mavjud bo'lib, ulardan gipospadiya boshcha turi, tana turi, yorg'oq va oraliq turlari kuzatiladi. Gipospadiyaning rivojlanishi homiladorlik davrining 7-14 chi haftasida rivojlanadi. Bunga sabab ona organizmining garmonal buzilishi, turli xil ekstrogetenal kassaliklar va tashqi muhitning ta'siri hisoblanadi. Ushbu patologiyada nafaqat urokinamikaning buzilishi balkim bola va uning oilasiga psixologik holatiga salbiy ta'sir qiladi. Asosiy klinik ko'rinishlar bu siydik chiqarish kanalining tashqi teshigini o'z joyida ochilmasligi, jinsiy olatning egriligi va siydik chiqarishning buzilishi.

Gipospadiyaning boshcha shakllarini davolashga zamonaviy yondashuvlar sohasida turli xil jarrohlik usullarining samaradorligini ko'rsatuvchi ko'plab tadqiqotlar o'tkazilgan. Ceccarelli P.L. va hammualliflar (2021) o'z keng qamrovli sharhlarida gipospadiyaning distal shakllarida MAG-PI, Mathieu, TIP (tubularized incised plate) usullari bilan qo'llanilishi mumkinligini ko'rsatib o'tdilar. Mualliflar har bir holatning anatomik xususiyatlariga qarab, jarrohlik usulni to'g'ri tanlash muhimligini alohida ta'kidlaydilar.

**Ishning maqsadi.** Kasallikning klinik-morfologik xususiyatlarini har tomonlama o'rganish va operatsiyadan keyingi asoratlar rivojlanishiga ta'sir etuvchi omillarni tahlil qilish asosida, bolalarda gipospadiyaning boshcha turining jarrohlik yo'li bilan davolash natijalarini optimallashtirish uchun jarrohlik davolash usulini tanlashga ilmiy asoslangan yondashuvlarni ishlab chiqishdan iborat.

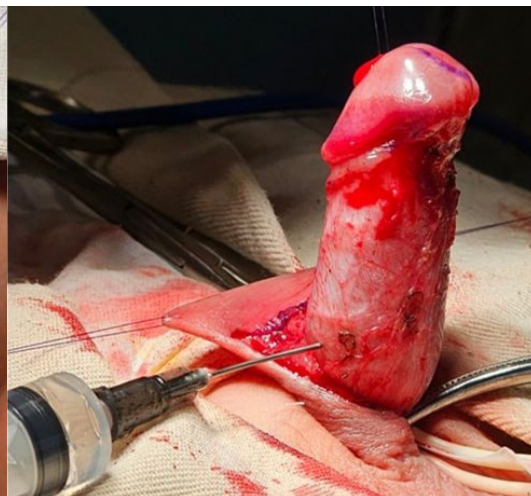
**Materiallar va usullar.** 2012 yildan 2023 yilgacha bo'lgan davrda Samarqand viloyat bolalar ko'p tarmoqli tibbiyot markazida davolangan 138 nafar gipospadiyaning boshcha shaklli bilan kasallangan 1 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan bolalar. Tashxis qo'yishda zamonaviy klinik, laboratoriya, instrumental va morfologik usullar qo'llanildi. Jarrohlik davolash gipospadiyaning shakli va bemorning individual anatomik xususiyatlariga qarab turli xil usullar yordamida amalga oshirildi. Ma'lumotlarni tahlil qilishda tavsifiy statistika, korrelyatsion tahlil va ko'p omilli modellash kabi statistik usullardan foydalanildi. Barcha operatsiyalar (PDS 5/0-6/0 MONO\*PLUS5/0 -6/0) atrovmatik tikuv materiallar yordamida amalga oshirilgan. Uretraning tashqi teshigi jinsiy olat boshchasida yoki toj egati sohasida joylashgan gipospadiyaning oldingi shaklini bartaraf etish uchun J. Duckett tomonidan ishlab chiqilgan MAGPI texnikasi qo'llanildi. MAGPI usuli faqat jinsiy olat tanasining ventral egriligi bo'lmaganda qo'llanildi. Gipospadiyaning distal shakllarini tuzatish uchun muqobil yondashuvlar sifatida Mathieu usuli va TIP-operatsiyasi qo'llanildi.

**Natijalar.** Barcha bemorlarga jarrohlik amaliyoti o'tkazildi. MAGPI usulini qo'llashning asosiy ko'rsatmasi ventral deformatsiya bo'lmaganda, gipospadik meatusning tojsimon egat sohasida yoki bevosita jinsiy olat boshchasida joylashishi edi. Ushbu usul bilan 29 nafar bemorga operativ davo o'tkazildi. MAGPI operatsiyasi gipospadiyaning boshchali shakli bo'lgan bemorlarda jinsiy olatning sezilarli egriligi bo'lmaganda va uretral plastinkaning kengligi etarli bo'lganda o'tkazildi. Operatsiya qilingan 29 nafar boladan 25 nafarida ijobiy natija olindi, bu 86,2% muvaffaqiyatli ko'rsatkichni tashkil etdi. 4 nafar bemorda (13,7%) asoratlar kuzatildi: ikki bolada boshcha va neouretra choklarining to'liq ajralishi hamda meatusning toj egati darajasidagi dastlabki holatiga qaytishi ro'y berdi, qolgan ikkitasida esa neouretra oqmasi bilan birgalikda meatostenoz rivojlandi. Asoratlar kuzatilgan barcha bemorlarga birinchi amaliyotdan 6 oy o'tgach, to'liq tuzalishga erishish maqsadida takroriy uretroplastika o'tkazildi.

Mathieu. Bu usul gipospadiyaning olat tanasi shakli o'zgarmagan, boshchali shaklida qo'llash uchun ko'rsatilgan. Mathieu usuli bo'yicha



1, 2 rasm. Gipospadiya boshcha turi ko'rinishi, operatsiya maydoni sxemasi.



3, 4 rasm. Jinsiy olat egriligini to'g'irlash etapi va egriligini gidravlik usul bilan aniqlash.



5 rasm. Operatsiyadan keyingi xolati.



1 jadval.

**Gipospadiyaning distal shakllarini davolashning jarrohlik natijalari.**

Operatsiya usuli	Bemorlar soni n (%)	Asoratlar n (%)	Muvaffaqiyat (%)	Asorat turlari			
				CHoklarning ajralishi	Neouretre oqmalari	Meatostenoz	Meatusning siljishi
MAGPI	29 (21)	4 (13,7)	86,2	2	2	0	0
Mathieu	42 (30,4)	6 (14,2)	85,7	0	4	2	0
TIP	67 (48,5)	13 (19,4)	80,6	0	5	8	0
<b>Jami</b>	<b>138 (100)</b>	<b>23 (16,6)</b>	<b>83,3</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>3</b>

uretroplastika amaliyoti 42 (30,4%) nafar bemorda bajarildi. Ushbu usul 85,7% (35 bemor) muvaffaqiyatli natijalar ko'rsatkichi bilan yuqori samaradorlikni namoyish etdi. 6 nafar bemorda (14,2%) asoratlar qayd etildi: 4 nafar bemorda neouretre oqmasi, 2 nafar bolada esa meatostenoz rivojlandi. Asoratlarni bartaraf etish 6 oydan so'ng amalga oshirildi: oqmalar Smith usuli bilan bartaraf etildi, meatostenoz esa meatoplastika orqali korreksiyalandi. Barcha takroriy amaliyotlar ijobiy natija bilan yakunlandi.

TIP operatsiyasi gipospadiyaning distal shakllarini tuzatish uchun eng ko'p qo'llaniladigan usul bo'lib, 67 bemorda amalga oshirildi, bu distal gipospadiya holatlarining 48,6% ini tashkil etdi. Asoratlar 13 nafar bemorda (19,4%) rivojlandi, shulardan 5 nafar bemorda (7,5%) neouretre oqmasi va 8 nafar bolada (11,9%) esa meatostenoz kuzatildi. TIP operatsiyasidan keyingi asoratlarni bartaraf etishning o'ziga xos xususiyati shunda ediki, ularning barchasi takroriy rekonstruktiv operatsiyalarsiz kichik jarrohlik aralashuvlari bilan davolandi. Neouretre oqmalari 6 oydan so'ng Smith usuli bilan bartaraf etildi, 3 nafar bemorda meatostenoz uretrani bujlash yo'li bilan konservativ ravishda tuzatildi, qolgan 5 nafar bolada esa a'lo darajadagi funktsional va kosmetik natijaga erishgan holda meatoplastika o'tkazildi.

**Xulosa.** Gipospadiyani davolashning muvaffaqiyati nafaqat to'g'ri operatsiya tanlashga, balki operatsiyadan keyingi davolanishning ko'p jihatlariga ham bog'liq: siydik chiqarishning eng maqbul usuli, bog'lam qo'yish texnikasi. Zamonaviy atravmatik chok materiallari va mikroxi-rurgik asboblardan foydalanish jarrohlik davolash natijalarini sezilarli darajada yaxshilaydi. Ushbu anomaliyani turli to'qimalar transplantatsiyasi yordamida tuzatishga qaratilgan instrumental va laboratoriya tekshiruvlari va jarrohlik muolajalar operatsiyadan keyingi keng tarqalgan asoratlarning paydo bo'lishini bartaraf etmadi. Kichkina bolalarning to'qimalarni qayta tiklash qobiliyatini hisobga olgan holda, gipospadiyani tuzatish erta yoshda amalga oshirilishi kerak. Operatsiyadan keyingi davrda yuzaga keladigan asoratlar, gipospadiyani baholash va uretroplastika natijalarini yaxshilash uchun jarrohlik davolash usulini tanlashda standartlashtirilgan yondashuvlarni ishlab chiqish bo'yicha tadqiqotlar zarurligini ko'rsatadi.

**Foydalanilgan adabiyotlar:**

1. Современные направления хирургического лечения осложнений первичной уретропластики при гипоспадии / С. И. Гамидов, Р. И. Овчинников, А. Ю. Попова, Р. Д. Дусмухамедов // РМЖ. – 2016. – № 8. – С. 491–494.
2. Староверов, О. В. Перспективы развития гипоспадиологии / О. В. Староверов, И. В. Казанская // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 77-84.
3. A novel closure method for surgical defects in atrophic skin using cyanoacrylate adhesive and suture / B. Tayebi, M. Kaniszewska, A. M. Mahoney, R. Tung // Dermatol Surg. – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 177-180.
4. A simple dressing for hypospadias surgery in children / R. Méndez-Gallart, M. Palacios, P. Rodríguez-Barca [et al.] // Can. Urol. Assoc. J. – 2017. – Vol. 11, № 1-2. – P. 58-59.

5. Anterior urethral advancement as a single-stage technique for repair of anterior hypospadias: our experience / V. A. Gite, J. V. Nikose, S. M. Bote, S. R. Patil // Urol. J. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 4034-4037.
6. Baskin, L. S. What Is Hypospadias? / L. S. Baskin // Clinical Pediatrics (Phila). – 2017. – Vol. 56, № 5. – P. 409-418.
7. Eccentric circummeatal based flap with limited urethral mobilization: An easy technique for distal hypospadias repair / S. Ekinçi, A.Ö. Çiftçi, İ. Karnak, M. E. Şenocak // J. Pediatr. Urol. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 1161-1166.
8. Edwards, S. Is fixing pediatric nail bed injuries with medical adhesives as effective as suturing? A review of the literature / S. Edwards, L. Parkinson // Pediatr. Emerg. Care. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 75-77.
9. Epidemiology of hypospadias in Europe : a registry-based study / J. E. Bergman, M. Loane, M. Vrijheid [et al.] // World J. Urol. – 2015. – № 33. – P. 2159-2167.
10. Hadidi, A. T. History of hypospadias : Lost in translation / A. T. Hadidi // J. Pediatr. Surg. – 2017. – Vol. 47. – P. 211-221.
11. Jawale, S. A. Urethral pull-up operation for distal and mid-penile hypospadias: a 11.new safe method / S. A. Jawale, G. Jesudian, R. Nehete // Trop. Doct. – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. 65-67.
12. Keays, M. A. Current hypospadias management: Diagnosis, surgical management, and long-term patient-centred outcomes / M. A. Keays, S. Dave // Can. Urol. Assoc. J. – 2017. – № 11. – P. 48-53.
13. Long-term fate of the incised urethral plate in Snodgrass procedure; A real concern does exist / T. O. Abbas, A. Charles, M. Ali, J. L. Pipi Salle // Urol. Case. Rep. – 2020. – Vol. 32. – P. 101216.

## МОЛЕКУЛЯРНО—БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР CDKN-2A В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Х. Д. Исламов, С. Б. Абдужаппаров, Я. В. Тен, Я. Ф. Зияев, И. Ф. Зияев,  
К. Ш. Израильбекова, М. Ж. Убайдуллаева

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, колоректальный рак, гиперметилирование, молекулярный тест.

**Таянч сўзлар:** Хавфли ўсмалар, колоректал саратони, гиперметилация, молекуляр тест.

**Key words:** Malignant neoplasms, colorectal cancer, hypermethylation, molecular testing.

**Актуальность:** По данным Globocan 2022 колоректальный рак (КРР) занимает третье место по заболеваемости и второе — по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире. КРР продолжает развиваться незаметно в течение длительного времени, часто начинаясь с малозаметных предопухолевых изменений, таких как полипы/полипоз. Тем самым, в последние годы возрастает внимание к включению молекулярных методов диагностики, в том числе оценки метилирования CDKN2A, в стандартные протоколы раннего выявления КРР. Цель исследования: изучить частоту и характеристику гиперметилирования гена CDKN2A у пациентов с полипами и полипозом толстой и прямой кишки. Результаты: настоящее исследование продемонстрировало высокую частоту гиперметилирования гена CDKN2A в группе пациентов с полипами и полипозом кишечника, причём наиболее выраженные эпигенетические изменения выявлены при полипах, сопровождающихся умеренной дисплазией. Эти данные подтверждают потенциал использования CDKN2A как раннего молекулярного биомаркера малигнизации, особенно в популяциях высокого риска. Наличие достоверной связи между метилированием и морфологическими признаками пролиферативной активности позволяет рассматривать CDKN2A как критерий стратификации риска и основание для усиленного клинического наблюдения. Выводы: Гиперметилирование гена CDKN2A является чаще встречается у пациентов с предопухолевыми образованиями толстой и прямой кишки. Частота метилирования существенно выше у пациентов с полипами (65%), чем при полипозе (36,4%),  $p < 0,05$ . Среди пациентов с гиперметилированием в 70,6% случаев выявлена умеренная дисплазия, что значительно выше, чем в группе без метилирования.

## КОЛОРЕКТАЛ САРАТОННИНГ ЭРТА АНИҚЛАШ CDKN2A МОЛЕКУЛЯР БИОЛОГИК МАРКЕРНИ ЎРГАНИШ

Х. Д. Исламов, С. Б. Абдужаппаров, Я. В. Тен, Я. Ф. Зияев, И. Ф. Зияев,  
К. Ш. Израильбекова, М. Ж. Убайдуллаева

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази,  
Тошкент, Ўзбекистон

**Долзарблиги:** Globocan 2022 маълумотларига асосдан, йўғон ичак саратони (ЙИС) дунё бўйлаб барча хавфли ўсмалар орасида касалланиш даражаси бўйича учинчи ва ўлим даражаси бўйича иккинчи ўринда туради. ЙИС узок вақт давомида аниқланмасдан ривожланишда давом этади, кўпинча полиплар каби нозик пре-кансероз лезёнлар билан бошланади. Шу сабабли, сўнгги йилларда стандарт ЙИС эрта аниқлаш протоколларига молекуляр диагностика усуллари, шу жумладан CDKN2A метилациясини баҳолашни киритишга эътибор кучаймоқда. Тадқиқотнинг мақсади: йўғон ичак ва тўғри ичак полиплари ва полипозли беморларда CDKN2A генининг гиперметилациясининг частотаси ва хусусиятларини ўрганиш. Натижалар: Ушбу тадқиқот ичак полиплари ва полипозли бўлган беморлар гуруҳида CDKN2A генининг гиперметилациясининг юқори частотасини кўрсатди, энг аниқ эпигенетик ўзгаришлар ўртача дисплазия бўлган полипларда аниқланди. Ушбу маълумотлар CDKN2A нинг хавфли ўсмаларнинг эрта молекуляр биомаркер сифатида потенциалини тасдиқлайди, айниқса юқори хавфли популяцияларда. Метилация ва пролифератив фаолликнинг морфологик хусусиятлари ўртасидаги муҳим боғлиқлик CDKN2A ни хавфнинг табақаланиш мезони ва кенгайтирилган клиник кузатув учун асос деб ҳисоблаш имконини беради. Хулосалар: CDKN2A генининг гиперметилацияси йўғон ичак ва тўғри ичакнинг саратондан олдинги лезёнлари бўлган беморларда кўпроқ учрайди. Полипли беморларда (65%) метилация частотаси полипозли беморларга (36,4%) нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган,  $p < 0,05$ . Гиперметилация билан оғриган беморларда 70,6% ҳолларда мўтадил дисплазия аниқланган, бу метилациясиз гуруҳга қараганда сезиларли даражада юқори.

## MOLECULAR BIOLOGICAL MARKER CDKN-2A IN EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

H. Dj. Islamov, S. B. Abdujapparov, Y. V. Ten, Y. F. Ziyaev, I. F. Ziyaev, K. Sh. Izrailbekova, M. J. Ubaydullaeva

Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

**Abstract:** According to the GLOBOCAN 2022 colorectal cancer (CRC) ranks third in incidence and second in mortality among all malignancies worldwide. CRC continues to develop undetected over a long period of time, often beginning with subtle precancerous lesions such as polyps. Therefore, in recent years, there has been increasing attention to the inclusion of molecular diagnostic methods, including CDKN2A methylation assessment, in standard CRC early detection protocols. Objective: To study the frequency and characteristics of CDKN2A gene hypermethylation in patients with colon and rectal polyps and polyposis. Results: This study demonstrated a high frequency of CDKN2A



gene hypermethylation in a group of patients with intestinal polyps and polyposis, with the most pronounced epigenetic changes detected in polyps with moderate dysplasia. These data confirm the potential of CDKN2A as an early molecular biomarker of malignancy, particularly in high-risk populations. The significant association between methylation and morphological features of proliferative activity allows CDKN2A to be considered a risk stratification criterion and a basis for enhanced clinical surveillance. Conclusions: Hypermethylation of the CDKN2A gene is more common in patients with precancerous lesions of the colon and rectum. The methylation frequency was significantly higher in patients with polyps (65%) than in those with polyposis (36.4%),  $p < 0.05$ . Among patients with hypermethylation, moderate dysplasia was detected in 70.6% of cases, which is significantly higher than in the group without methylation.

**Введение.** Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее значимых онкологических проблем современности как с клинической, так и с эпидемиологической точки зрения. По данным глобальной статистики GLOBOCAN 2022, КРР занимает третье место по заболеваемости и второе — по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире: в 2022 году зарегистрировано 1,93 миллиона новых случаев и 935 тысяч летальных исходов. Несмотря на то, что в странах с высоким уровнем дохода в последние годы наблюдаются тенденции к снижению смертности благодаря скрининговым программам и раннему лечению, в государствах со средним и низким уровнем дохода, включая Узбекистан, показатели остаются тревожными. В частности, в Республике Узбекистан в 2022 году было зарегистрировано 2 125 новых случаев КРР, при этом доля пациентов, впервые выявленных на III–IV стадии, превышает 50% [1, 2, 12].

Основной причиной высокой смертности при КРР является поздняя диагностика, обусловленная отсутствием национальной программы скрининга, недостаточной информированностью населения, ограниченной доступностью колоноскопии, а также недостатками маршрутизации пациентов на первичном звене здравоохранения [2]. Поэтому поиск новых, более чувствительных, доступных и воспроизводимых маркеров ранней диагностики приобретает особую актуальность. Одним из приоритетных направлений в этой области является внедрение молекулярно-генетических и эпигенетических методов, позволяющих выявить опухолевую трансформацию на доклиническом этапе, задолго до появления морфологических изменений [6].

Ген CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), локализованный в области 9p21.3, представляет собой один из наиболее изученных супрессоров опухолей в онкологии. Он кодирует два независимых белка: p16INK4a, ингибирующий CDK4/6 и тем самым контролирующей фазу G1 клеточного цикла, и p14ARF, стабилизирующий p53 за счёт ингибирования MDM2. Нарушение экспрессии этих белков приводит к пролиферации, подавлению апоптоза и активной фазе канцерогенеза. Одним из ключевых механизмов инактивации CDKN2A считается гиперметилирование его промоторной области, что делает этот ген особенно интересным для молекулярной диагностики в онкологии, в том числе при КРР [4, 6, 7].

Одними из первых фундаментальных работ стали исследования Toyota et al. (2000), которые продемонстрировали наличие гиперметилирования CDKN2A в аденоматозных полипах кишечника — задолго до формирования инвазивной карциномы. Это позволило рассматривать метилирование как раннее событие в каскаде аденома-карцинома. Эти выводы были подтверждены в последующих масштабных мета-анализах, включая Esteller et al. (2001), где гиперметилирование p16 было обнаружено у более чем 40% пациентов с ранними стадиями КРР [3, 11].

В рамках проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA) установлено, что CDKN2A входит в число наиболее часто эпигенетически инактивируемых генов в опухолях толстой кишки. Это сопровождается нарушением как ретинобластомного, так и p53-зависимого путей, что резко снижает клеточный контроль над делением. Кроме того, в COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) и PanCancer Atlas регулярно публикуются данные о частоте мутаций и эпигенетических изменений CDKN2A, показывая его значимость как универсального маркера во многих опухолях, включая колоректальный рак [4, 5, 9].

Методы, применяемые для изучения метилирования CDKN2A, разнообразны. Помимо классической метил-специфической ПЦР (MSP-PCR), широко используются бисульфитное секвенирование (qMSP), а в последние годы — массивы ДНК (Illumina 450K и EPIC), а также метилирование-ориентированное секвенирование (MeDIP-seq). Исследование Nishida et

al. (2020) стало поворотным для клинической практики, показав, что гиперметилирование CDKN2A может быть эффективно определено в циркулирующей свободной ДНК (cfDNA), что позволило создать платформу для жидкостной биопсии — метода, позволяющего мониторировать опухолевую активность без инвазивных вмешательств [8, 9].

Kim et al. (2013) провели иммуногистохимическую корреляцию экспрессии p16 с уровнем метилирования CDKN2A, продемонстрировав, что потеря экспрессии по ИГХ соответствует метилированию промотора в более чем 85% случаев. Это делает p16 удобным маркером для скрининга тканевых образцов [5].

Помимо онкотканей и плазмы, CDKN2A активно исследуется в образцах стула, что особенно актуально для неинвазивного скрининга КРР. Исследования, проведённые в Китае, Южной Корее и Финляндии, показали высокую чувствительность метилирования CDKN2A в каловых ДНК по сравнению с обычными иммунохимическими тестами на скрытую кровь [10, 13].

Интерес представляют и популяционные исследования. В 2019 году в рамках European EPIC study было проанализировано более 1 200 случаев КРР с целью выявления эпигенетических маркеров. CDKN2A вошёл в топ-5 наиболее надёжных прогностических генов, связанных с ранней трансформацией кишечного эпителия. Также, в рамках исследования TCGA-COAD и READ cohorts, было выявлено, что метилирование CDKN2A может наблюдаться и в нормальной слизистой у лиц с повышенным риском, что делает его потенциальным маркером первичной профилактики [4, 7].

Несмотря на очевидные успехи в понимании молекулярных основ карциногенеза, КРР продолжает развиваться незаметно в течение длительного времени, часто начинаясь с малозаметных предопухолевых изменений — таких как одиночные аденоматозные полипы или диффузный полипоз. Эти состояния могут протекать бессимптомно годами, пока не произойдёт накопление ключевых молекулярных нарушений, запускающих инвазию и метастазирование. Современная колоноскопия с гистологической верификацией остаётся золотым стандартом диагностики, однако она имеет ряд ограничений — инвазивность, высокая стоимость, дефицит кадров и оборудования в первичном звене здравоохранения, а также низкий уровень охвата целевых групп населения.

Эти обстоятельства усиливают интерес к поиску альтернативных или вспомогательных методов диагностики, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и возможностью применения в условиях амбулаторной практики. Эпигенетические биомаркеры, такие как метилирование промоторных участков опухолевых супрессоров, обладают всеми этими характеристиками и активно внедряются в клиническую онкологию в ведущих странах мира.

Гиперметилирование CDKN2A представляет собой одно из наиболее изученных и воспроизводимых изменений, вовлечённых в раннюю опухолевую трансформацию. Помимо того, что p16INK4a и p14ARF участвуют в критически важных антипролиферативных механизмах, исследования показали, что метилирование их промоторной области может быть обнаружено задолго до появления клинических и гистологических признаков злокачественного роста. Более того, эти изменения могут быть зафиксированы не только в тканях новообразований, но и в циркулирующей плазменной ДНК, что открывает возможность использования так называемой «жидкостной биопсии» [3, 4].

В связи с этим, в последние годы возрастает внимание к включению молекулярных методов диагностики, в том числе оценки метилирования CDKN2A, в стандартные протоколы раннего выявления КРР. Это особенно актуально для таких стран, как Узбекистан, где скрининг как на уровне популяции, так и в группах высокого риска требует адаптированных, недорогих и легко воспроизводимых решений. Учитывая отсутствие у большинства пациентов выраженных клинических симптомов и низкую доступность инвазивных методов диагностики, молекулярные тесты на основе плазменной ДНК могут стать важным компонентом региональной стратегии борьбы с КРР.

Таким образом, гиперметилирование CDKN2A — это не просто биохимическое явление, а важный компонент молекулярного профиля колоректального рака. Его определение позволяет идентифицировать пациентов в зоне риска, прогнозировать течение болезни, оценивать чувствительность к терапии и, что наиболее важно, — обеспечить раннюю, неинва-

живную диагностику предопухолевых изменений. Учитывая простоту и доступность методологии, а также высокую воспроизводимость, включение анализа метилирования CDKN2A в региональные скрининговые и диагностические стратегии, особенно в условиях ограниченных ресурсов, представляется оправданным и актуальным.

**Целью настоящего исследования** стало изучение частоты и характеристик гиперметилирования промоторной области гена CDKN2A у пациентов с полипами и полипозом толстой и прямой кишки

**Материалы и методы.** Исследование было проведено в рамках государственного грантового проекта. Работа выполнялась на базе отделения колопроктологии и лаборатории молекулярной диагностики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР), а также в сотрудничестве с Центром высоких технологий Академии наук Республики Узбекистан. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование были включены 31 пациент ( $n = 31$ ) с установленным диагнозом полипов или полипоза толстой и/или прямой кишки, без признаков инвазивного рака на момент включения. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет, наличие эндоскопически подтверждённых новообразований кишечника (единичные или множественные полипы), отсутствие в анамнезе злокачественных опухолей, письменное согласие на участие. Критерии исключения: воспалительные заболевания кишечника, ранее проведённая лучевая или химиотерапия, сопутствующие тяжёлые соматические заболевания. Средний возраст составил  $49,2 \pm 3,3$  года. В выборке было 18 мужчин (58%) и 13 женщин (42%). У 20 пациентов был диагностирован одиночный или множественный полип (64,5%), у 11 — полипоз (35,5%). Всем пациентам была выполнена колоноскопия с биопсией.

Для молекулярного анализа использовались два типа биоматериала: образцы биоптатов слизистой оболочки кишечника (массой не менее 50 мг), полученные эндоскопически, и венозная кровь (5 мл), собранная в пробирки с ЭДТА. Образцы ткани помещались в стерильные пробирки с изотоническим раствором NaCl и транспортировались при температуре  $+4^\circ\text{C}$ . Кровь центрифугировалась (10 минут), плазма отделялась и повторно центрифугировалась (10 минут) для очистки от клеток.

ДНК из ткани и плазмы крови выделяли с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit по стандартному протоколу. Концентрация и чистота ДНК оценивались спектрофотометрически (Thermo Fisher Scientific) при длине волны 260-280 нм.

Выделенная ДНК подвергалась бисульфитной конверсии с помощью набора EpiTest Bisulfite Kit, позволяющего различать метилированные и неметилированные цитозины. Для выявления метилирования промоторной области гена CDKN2A применяли метил-специфическую полимеразную цепную реакцию (MSP-PCR). Использовались две пары праймеров: одна — для амплификации метилированной последовательности, другая — для неметилированной. Условия амплификации:  $95^\circ\text{C}$  — 5 мин, далее 40 циклов ( $95^\circ\text{C}$  — 30 сек,  $58^\circ\text{C}$  — 30 сек,  $72^\circ\text{C}$  — 30 сек), финальная стадия —  $72^\circ\text{C}$  — 7 мин. Ампликоны анализировали электрофорезом в 2% агарозном геле, окрашенном бромидом этидия, с визуализацией при УФ-освещении. Результаты документировались и сохранялись в цифровом виде.

Все образцы биопсий прошли стандартное морфологическое исследование и окраску гематоксилином эозином. Оценка степени дисплазии (отсутствует, лёгкая, умеренная, тяжёлая) проводилась двумя независимыми патоморфологами в соответствии с классификацией ВОЗ.

Категориальные переменные анализировались с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ между наличием метилирования и клинично-морфологическими характеристиками проводился с применением коэффициента  $\phi$ .

**Результаты.** В исследование были включены 31 пациент с предопухолевыми изменениями толстой и прямой кишки, у которых в ходе эндоскопического обследования были выявлены полипы ( $n = 20$ ) или полипоз ( $n = 11$ ). Средний возраст обследованных составил  $49,2 \pm 3,3$  года, из них 58% были мужчины ( $n = 18$ ), 42% — женщины ( $n = 13$ ). Все пациенты прошли колоноскопию с забором биопсийного материала, который впоследствии использо-

Таблица 1.

Распределение больных по заболеванию и частоте встречаемости мутации гена CDKN2A.

Заболевание	Кол-во пациентов (n)	CDKN2A (+)	Частота (%)	p
Полипы	20	13	65	p < 0,05
Полипоз	11	4	36,4	
Всего	31	17	54,8	

вался для молекулярного анализа гиперметилирования гена CDKN2A методом MSP-ПЦР.

Гиперметилирование промоторной области гена CDKN2A было выявлено у 17 из 31 пациента, что составило 54,8% всей выборки. При стратификации по морфологическому типу поражения выявлены значимые различия в частоте метилирования: у пациентов с полипами метилирование наблюдалось в 13 случаях (65%), тогда как при полипозе — только у 4 пациентов (36,4%), табл.1. Статистический анализ показал достоверность различий между группами ( $\chi^2 = 4,09$ ;  $p = 0,043$ ), что может свидетельствовать о различиях в молекулярной патогенезе ограниченных и диффузных форм предопухолевых процессов кишечника.

Гистологическая оценка степени дисплазии показала, что умеренная дисплазия имела у 13 пациентов (32,3%), лёгкая — у 12 (38,7%), а в 6 случаях (29,0%) дисплазия отсутствовала. При сопоставлении данных метилирования с морфологической картиной установлено, что среди пациентов с положительным статусом по CDKN2A преобладала умеренная дисплазия — 12 из 17 случаев (70,6%),  $p < 0,05$  (табл.2). Напротив, у пациентов без признаков метилирования чаще фиксировалась лёгкая дисплазия либо её отсутствие. Таким образом, была выявлена прямая корреляция между уровнем эпигенетических изменений и выраженностью пролиферативных нарушений эпителия, что может свидетельствовать о прогрессии на молекулярном уровне до морфологически выраженного рака.

Таблица 2.

Морфологическая оценка дисплазии у больных.

Уровень дисплазии	CDKN2A (+)	CDKN2A (–)	p
Умеренная	12	1	0,032
Лёгкая	4	8	0,046
Отсутствует	1	5	0,041

Средний возраст пациентов с гиперметилированием составил  $50,6 \pm 2,8$  года, в то время как среди пациентов без метилирования он был несколько ниже:  $47,3 \pm 3,5$  года. Хотя статистически значимая разница между этими показателями не была достигнута ( $p = 0,18$ ), наблюдается тенденция к росту частоты метилирования с возрастом, что соответствует литературным данным.

**Обсуждение.** В настоящем исследовании установлено, что гиперметилирование гена CDKN2A является чаще встречается у пациентов с предопухолевыми образованиями толстой и прямой кишки. Его частота составила 54,8%, что соответствует данным международных исследований, в которых аналогичный показатель варьирует от 40 до 70% среди пациентов с полипами. Эти данные подтверждают, что CDKN2A участвует в самых ранних этапах канцерогенеза при КРР.

Особенно значимым является то, что частота гиперметилирования была достоверно выше у пациентов с ограниченными полипами (65%) по сравнению с пациентами с полипозом (36,4%).  $p < 0,05$ . Это различие может быть связано с различной природой патологий: при спорадических полипах ведущую роль играют приобретённые эпигенетические нарушения, тогда как при полипозе (в том числе наследственном) часто доминируют мутационные механизмы, затрагивающие гены APC, MUTYH, SMAD4. Наблюдаемая закономерность может указывать на то, что гиперметилирование CDKN2A является типичным маркером именно спорадического пути опухолевой трансформации, а не наследственного.

Важнейший клинико-морфологический вывод касается связи между гиперметилированием CDKN2A и степенью дисплазии. Среди пациентов с гиперметилированием в 70,6% случаев выявлена умеренная дисплазия — что значительно выше, чем в группе без метилирования. Эти данные соответствуют результатам работ Esteller et al. (2001) и Kim et al. (2013), в которых было продемонстрировано, что гиперметилирование гена CDKN2A пред-



шествует и сопровождает прогрессирование дисплазии. Это позволяет рассматривать метилирование не просто как маркер наличия предопухолевого процесса, но и как индикатор его молекулярной агрессивности.

Полученные результаты также согласуются с эпигенетической моделью канцерогенеза, согласно которой метилирование опухолевых супрессоров, в том числе CDKN2A, является первым «эпигенетическим ударом» в многоступенчатом процессе злокачественной трансформации [1].

Результаты данного исследования также подтверждают, что гиперметилирование CDKN2A можно использовать не только для диагностики, но и для стратификации пациентов по риску. Например, пациент с умеренной дисплазией и метилированием CDKN2A потенциально требует более частого наблюдения, чем пациент с тем же морфологическим диагнозом, но без метилирования. Это соответствует современным принципам персонифицированной медицины и биомаркерного контроля.

С технической точки зрения, применённый нами метод MSP-ПЦР доказал свою высокую чувствительность и воспроизводимость, что делает его особенно привлекательным для стран с ограниченными ресурсами. Его применение возможно не только в крупных референс-центрах, но и в региональных лабораториях, при условии базовой молекулярно-биологической оснащённости.

Тем не менее, исследование имеет и ограничения: небольшая выборка, отсутствие контрольной группы с установленным KPP, а также отсутствие динамического наблюдения, которое позволило бы оценить прогностическую ценность гиперметилирования. Планируется также исследование расширенной когорты, оценка чувствительности и специфичности метилирования CDKN2A в cfDNA, а также наблюдение за клиническими исходами.

**Выводы.** Исходя из вышеизложенного, гиперметилирование гена CDKN2A является частым эпигенетическим событием у пациентов с предопухолевыми образованиями толстой и прямой кишки: оно было выявлено у 54,8% обследованных, что подтверждает его участие в ранних этапах канцерогенеза при колоректальном раке. Частота метилирования существенно выше у пациентов с полипами (65%), чем при полипозе (36,4%), что может свидетельствовать о различной природе эпигенетических нарушений при спорадических и диффузных формах предопухолевых процессов кишечника ( $p < 0,05$ ). Наличие гиперметилирования CDKN2A достоверно ассоциировано с умеренной дисплазией, что подчёркивает его значимость как маркера ранней злокачественной трансформации и возможного прогрессирования доброкачественных новообразований в рак. CDKN2A является клинически значимым биомаркером, который может использоваться для стратификации риска у пациентов с предопухолевыми изменениями кишечника, выбора тактики наблюдения и принятия решений о необходимости вмешательства.

#### Использованная литература:

1. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2024 году / под ред М.Н. Тилляшайхов, Ш.Н. Ибрагимов, С.М. Джанклич. – Ташкент: ИПТД «Халк», 2025. – 192 с.
2. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Antoni S, Soerjomataram I, Forman D. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015 Nov 1;137(9). – 2060 p. doi: 10.1002/ijc.29670. PMID: 26135522.
3. Esteller M, Sparks A, Toyota M, Sanchez-Cespedes M, Capella G, Peinado MA, et al. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res*. 2000;60(16):4366–4371.
4. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2042–2054.
5. Kim YJ, Lee TH, Lee SH, Kim JH. p16 methylation is associated with advanced stage and poor prognosis in colorectal cancer. *Oncology*. 2013;85(5):310–318.
6. Lanschot MCJ, Bosch LJW, de Wit M, Meijer GA, Lentjes MHFM, van Engeland M, et al. Early detection of colorectal cancer based on epigenetic alterations in histologically normal colon mucosa: A systematic review. *Onco-target*. 2021;12(7):660–674.
7. Luo Y, Gao Y, Peng X, Hong S, Wang P, Li S, et al. Promoter methylation of tumor suppressor genes: a review on

- its occurrence, function, and clinical applications in colorectal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:788112.
8. Nishida N, Nagasaka T, Nishimura T, Ikeda S. Extensive analysis of CpG island methylation and its relation to microsatellite instability and clinicopathologic features in colorectal cancer. *Oncogene.* 2020;39(6):1139–1153.
  9. Shen N, Fu Y, Hu W, Xu Y, Wang Y. Diagnostic performance of CDKN2A promoter methylation in blood for colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1106.
  10. Song L, Li Y. The diagnostic utility of methylated SEPT9 for colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Lab.* 2015;61(9):1103–1112. (для сравнения с другими эпигенетическими биомаркерами)
  11. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(15):8681–8686.
  12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive System Tumours.* 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019
  13. Zhang L, Song X, Yan X, Zhou Y, Qi J, Wang H, et al. Diagnostic value of circulating methylated DNA for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics.* 2023;15(1):1–12.

## EPIZODIK PARANOID SHIZOFRENIYADA GENDER OMILINING PSIXIATRIYAVIY REABILITATSIYANI OPTIMALLASHTIRISHINING BA'ZI JIHATLARI

B. X. Kalandarov, A. X. Imomov, V. V. Kosolapov, Sh. A. Imomov  
RSNPMCPZ Samarqand viloyat bo'limi, Samarqand, O'zbekiston

**Tayanch so'zlar:** epizodik paranoid shizofreniya, gender omili, klinikasi, kasallikning kechishi, rehabilitatsiya, optimallashtirish.

**Ключевые слова:** эпизодическая параноидная шизофрения, гендерный фактор, клиника, течение, реабилитация, оптимизация.

**Key words:** episodic paranoid schizophrenia, gender factor, clinical picture, course of illness, rehabilitation, optimization.

Dolzarbligi. Epizodik paranoid shizofreniya (EPSh)da psixiatriyaviy rehabilitatsiyani optimallashtirishda gender xususiyatlarini o'rganish zamonaviy psixiatriyaning dolzarb muammosi bo'lib qolmoqda. O'tkazilgan tadqiqot natijasida EPSh bilan kasallangan bemorlarning psixiatriyaviy rehabilitatsiyasini optimallashtirish darajasiga gender omilining ta'sir darajasi aniqlandi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, klinik manzaraning og'irlik darajasi, kasallikning progredient yo'nalishi va gender omili EPSh bo'lgan bemorlar uchun psixiatriyaviy rehabilitatsiya dasturlarining samaradorligida muhim ahamiyatga ega. EPSh bilan kasallangan ayol va erkak bemorlarda psixiatriyaviy rehabilitatsiya tadbirlarining samaradorlik darajasida farqlar aniqlandi.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С УЧЁТОМ ГЕНДЕРНОГО ФАКТОРА ПРИ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Б. Х. Каландаров, А. Х. Имамов, В. В. Косолапов, Ш. А. Имамов

Самаркандское областное отделение РГНПЦПЗ, Самарканд, Узбекистан

Актуальность. Изучение гендерных особенностей оптимизации психиатрической реабилитации при эпизодической параноидной шизофрении (ЭПШ) остается актуальной проблемой современной психиатрии. В результате исследования была выявлена степень влияния гендерного фактора на степень оптимизированной психиатрической реабилитации больных ЭПШ. Исследование выявило значимость степени тяжести клиники, прогредиентности течения и психиатрического гендерного фактора в эффективности оптимизированных психиатрических реабилитационных программ при ЭПШ. Выявлены различия в степени эффективности оптимизированных психиатрических реабилитационных мероприятий, в зависимости от пола у больных при ЭПШ.

## SOME ASPECTS OF OPTIMIZING PSYCHIATRIC REHABILITATION CONSIDERING THE GENDER FACTOR IN EPISODIC PARANOID SCHIZOPHRENIA

B. Kh. Kalandarov, A. Kh. Imamov, V. V. Kosolapov, Sh. A. Imamov

Samarkand Regional Branch of the RSNPMCPZ, Samarkand, Republic of Uzbekistan.

Relevance. The study of gender-specific features in optimizing psychiatric rehabilitation for episodic paranoid schizophrenia (EPSh) remains a relevant issue in modern psychiatry. The research revealed the degree of influence of the gender factor on the effectiveness of optimized psychiatric rehabilitation in patients with EPSh. The study demonstrated the significance of clinical severity, the progressive course of the illness, and the psychiatric gender factor in the effectiveness of optimized psychiatric rehabilitation programs for EPSh. Differences in the effectiveness of optimized psychiatric rehabilitation measures were identified depending on the patient's gender in cases of EPSh.

Epizodik paranoid shizofreniya (EPSh) psixiatrik rehabilitatsiyasini optimallashtirishning gender xususiyatlarini o'rganish ushbu muammoning dolzarblig darajasi yuqori ekanligini ko'rsatdi. Ta'kidlash joizki, mamlakatimizda hozirgacha bunday tadqiqotlar o'tkazilmagan [1,5,9,11,13].

Ko'pgina tadqiqot ishlarida rehabilitatsiya dasturlarining samaradorligi EPShning klinik ko'rinishida retrospektiv tahlil va gender farqlarisiz yetarli darajada baholanmagan. Barqaror, yuqori sifatli uzoq muddatli remissiyaga ega bo'lgan holatlarda psixiatriyaviy rehabilitatsiyaning natijasi ijobiy bo'ladi, ammo EPShning atipik klinik shakllari bilan kuzatilgan bemorlarda psixiatrik rehabilitatsiyasi optimallashtirishga erishish qiyin. Lekin kuplining xolatlarida rehabilitatsiya tadbirlarining samaradorligi EPSh bilan ro'yxatga olingan barcha bemorlar orasida emas, asosan tanlangan material bo'yicha o'rganilgan [2,7,10,12,15].

Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra, klinik ko'rinish, kechish turlari va gender omili bilan bog'liq holda ijtimoiy rehabilitatsiyani optimallashtirish masalalari EPShda ishonchli tadqiqot usuli hisoblanadi. Shu munosabat bilan rehabilitatsiya tadbirlarini optimallashtirishda gender omilining EPSh klinik ko'rinishi va kechish turi bilan bog'liqlik darajasini aniqlash uchun yangi ilmiy tadqiqotlarni amalga oshirish talab qilinadi. Rehabilitatsiya tadbirlarini optimallashtirish haqida

to'liq tasavvurga ega bo'lish uchun EPSH bilan og'rikan bemorlarda gender omilining rolini har tomonlama o'rganish zarur [3,4,6,8,14].

**Tadqiqotning maqsadi.** EPSHning klinik shakllari va kechishi turlari uchun reabilitatsiya dasturlarini optimallashtirishda gender omillarining rolini o'rganishdir.

**Tadqiqot usullari.** Belgilangan vazifani hal qilish uchun Samarqand viloyat ruhiy salomatlik markazida statsionar davolanayotgan va 5-10 yil davomida dispanser hisobida turgan EPSH bilan kasallangan bemorlar klinik va psixopatologik usulda tekshirildi. 100 bemor (50 erkak, 50 ayol) o'rganildi. Ularning 75,2% shizofreniya jarayoni 5 yil va undan ortiq, 24,8% 10 yildan ortiq davom etgan. Tekshiruv vaqtida yoshi bo'yicha bemorlar quyidagicha taqsimlangan: 25 yoshgacha – 18 bemor; 30 yoshgacha - 43, 40 yoshgacha - 28, 41 yoshgacha va undan katta 11 bemor. EPSHning klinik ko'rinishini sindromologik baholash yordamida amalga oshirildi. Ambulator va statsionar yordamning uzluksizligi ushbu bemorlarda klinikadagi farqlar va EPSH kechishi turi haqida kerakli ma'lumotlarni olish imkonini berdi. Klinik va psixopatologik tadqiqot davomida, shizofreniya jarayonining asosiy tendentsiyalarini hisobga olgan holda qisman, biz optimallashtirilgan psixiatriyaviy reabilitatsiya tushunchasiga aniqlik kiritildi: qisman, barqaror bo'lmagan va uzoq muddatli, yuqori sifatli.

**Natija va muhokamalar.** Ushbu tadqiqotda epizodik paranoid shizofreniya jarayonining rivojlanish kontseptsiyasi asosiy klinik va patogenetik tendentsiya sifatida ko'rib chiqildi. U turli darajadagi hissiyotlar buzilishlari, tartibsizligi fikrlash va iroda pasayishning ketma-ket shakllanishida namoyon bo'ladi. Shizofreniyada bemor klinik kechishi ijobiy va salbiy psixopatologik belgilar diapazoni ruhiy o'zgarishlarning chuqurligini ifodalaydi va EPSH bemorlarning jinsi bilan bog'liqlik darajasini ko'rsatadi.

Shuni ta'kidlash kerakki, psixopatologik buzilishlar dinamikasida shaxs o'zgarishlari pasayishning uchta darajasini ajratish mumkin: yengil, o'rtacha va og'ir. Yengil daraja asteniyaning mavjudligi bilan tavsiflanadi va qarindoshlar, do'stlar tomonidan ushbu o'zgarishlar dangasalik, dav qaraladi. Bunday psixopatologik belgilar EPSH bilan og'rikan bemorlarda ruxiyatining yuzaki zararlanishi oilada, jamiyatda ijtimoiy moslashuvning sezilarli darajada buzimasligi va majburiy reabilitatsiya choralarini talab qilmasligi muhimdir.

Shuni alohida ta'kidlash kerakki, davolanishdan keyin ba'zi bemorlarda vasvasa, gallyutsinatsiya belgilari, shilqim g'oyalar, sezilarli hissiy-irodaviy pasayishlar mavjud bo'lib, ular EPSHning beqaror remissiyasini ko'rsatadi. Kerakli terapiya muolajalarni amalga oshirish EPSH bilan og'rikan bemorlarning ko'pchiligiga shifoxonadan tashqarida qolish, uzoq vaqt davomida oila sharoitida yashash, o'rtacha ijtimoiy moslashuvga ega bo'lish va oddiy ishlab chiqarish sohasida faoliyat yuritish imkonini beradi. Ushbu klinik va ijtimoiy mezonlar uy sharoitida qo'llab-quvvatlovchi terapiyani va optimallashtirilgan reabilitatsiya choralarini qo'llashga imkon yaratadi.

Uzoq muddatli, remissiyasiz ruhiy buzilishlarning paydo bo'lishi EPSHning yomon sifatli kechishini ko'rsatadi. Bunday sharoitda bemorlar asosan kasalxonaga yotqiziladi va energiya potentsialining pasayishi (abuliya), shaxsiyatning parchalanishi, o'ziga ham, atrofidagi dunyoga ham befarqlikning rivojlanishi (apatiya) chuqur salbiy buzilishlarga olib keladi. Bunday hollarda optimallashtirilgan reabilitatsiya choralarini qo'llash kerakli samarani bermaydi. Bu klinik ko'rinishning og'irligi, gender omili va reabilitatsiya choralarining samaradorligi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi. Og'ir darajadagi ruhiy buzilishlar rivojlanish darajasini tahlil qilish EPSHdagi kasallik jarayonining uzluksizligini anglatadi. Shunday qilib, kasallikning dinamikasi shuni ko'rsatdiki, kasallikning uzoq bosqichlarida 24,8% da yengil shaxsiy o'zgarishlar, 50,2% - o'rtacha, 25% - EPSHda og'ir ko'rinishlari aniklangan.

Turli o'tkirlikdagi klinik rivojlanish ehtimolini qiyosiy o'rganish erkaklarda sezilarli farqlarni aniqladi. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, gender omil EPSH bilan og'rikan erkak va ayol bemorlarda har xil og'irlikdagi klinik kurinishlarni rivojlanish ehtimoliga ta'sir qiladi deb taxmin qilish mumkin. Shu munosabat bilan, individual reabilitatsiya dasturlarini ishlab chiqishda bemorlarning jinsini, shizofreniya jarayonining boshlanishi, namoyon bo'lishi va rivojlanish tezligini hisobga olish kerak. Gender omilining kasalliklarga ta'sirini o'rganish natijalari shuni ko'rsatdiki, EPSH bilan og'rikan erkaklarning 50 foizida shaxsiyat o'zgarishlari 5 yil ichida, ayollarda esa 6-10 yil davomida shakllanadi. Shunday qilib, bizning dastlabki ma'lumotlarimiz shuni ko'rsatadiki, gender omil EPSH bilan og'rikan bemorlarda shaxsiyatning pasayishi darajasiga sezilarli ta'sir qiladi, bu sifat ayollarda ancha yuqori. Shuni alohida ta'kidlash kerakki, optimallashtirilgan tera-



pevtik rehabilitatsiya tadbirlarini o'tkazishda EPSH klinikasining og'irligi va rivojlanish darajasi hisobga olingan. Shu munosabat bilan, EPSH bemorlarda ijobiy ijtimoiy maqomning shakllanishi rehabilitatsiya tadbirlarining samaradorligi bilan bevosita bog'liq deb hisoblash mumkin. Shuning uchun ishonchli prognostika mezonlari psixopatologik sindromning shakllanish turlari, kechishi, residiv chastotasi va EPSH bilan og'rigan bemorlarda shaxs o'zgarishlarning mavjudligi kiradi. Ushbu muhim prognostik mezonlarga asoslanib, shizofreniya jarayonida rehabilitatsiya dasturlarining samaradorligini baholash mumkin. EPSH jarayonida uzoq muddatli remissiyaning bir martalik o'tkir xurujlaridan keyin mehnat rehabilitatsiyasining samaradorligiga kirmasligi qayd etilgan. Uzoq muddatli va psixoz mobaynida retsediv xurujlar kuzatilsa, ijtimoiy rehabilitatsiya ya'ni bemorning oila va jamiyatdagi mavqeini tiklash eng optimal variant hisoblanadi. Shu munosabat bilan bemorlarni uyda sharoitida parvarishlash qo'llab quvvatlash terapiyasiga qat'iy rioya qilish katta ahamiyat kasb etadi. Turli darajadagi salbiy alomatlar mavjudligi EPSH bilan og'rigan bemorlarda kasallik jarayonining barqaror nuqsonli holatga o'tishini ko'rsatadi. Bu esa o'z navbatida ijtimoiy rehabilitatsiya ushbu bemorlarda kamroq samara beradi. Residivlarning chastotasini, kechish turini, gender omilini va salbiy alomatlar darajasini hisobga olgan holda optimallashtirilgan psixiatrik rehabilitatsiya dasturini EPSHda tavakalashtirilgan tarzda qo'llanilish tavsiya etiladi.

EPSHda klinik ko'rinishi, kechish turi va salbiy shaxsiy o'zgarishlarning qiyosiy tahlili erkak va ayol bemorlarda belgilarda sezilarli farqlar borligini ko'rsatdi. Kasallik jarayonining barqarorlashishi yoki uning faol bo'lmagan klinik holatga o'tishi erkaklarda ko'proq bo'lgan, ayollarda esa surunkali klinik ko'rinish, tez-tez qaytalanishlar va shaxsiyatning salbiy o'zgarishlari kuzatilgan. Shuni alohida ta'kidlash kerakki, erkaklarda ijtimoiy moslashuv jarayoni tezroq sodir bo'ladi, ayollarda esa oilada ijtimoiy moslashuvning yuqori darajasi qayd etiladi. Shunday qilib, klinik va psixopatologik tadqiqot natijalari klinik ko'rinishning og'irligi va EPSH kechishini rivojlanishida gender omilni hisobga olgan holda optimallashtirilgan rehabilitatsiya dasturlari samaradorligi darajalarini aniqlashga imkon berdi.

**Xulosa.** Klinik va psixopatologik tadqiqot gender omilining klinik ko'rinishdagi o'rni, kechish turiga ta'siri bo'yicha yangi ilmiy ma'lumotlarni olish imkoniyatini yaratadi va mutaxassislarning EPSH uchun optimallashtirilgan rehabilitatsiya dasturini qo'llash imkoniyatlarini kengaytiradi. Yuqori samarali terapiya ijtimoiy yo'naltirilgan rehabilitatsiyaning muhim usuli ekanligi va EPSH bilan og'rigan bemorlarda yuqori prognostik ma'lumotlarga ega ekanligi aniqlandi. Shuning uchun EPSH bilan og'rigan bemorlarni samarali davolash, yuqori sifatli, uzoq muddatli remissiya, uyda uzluksiz qullab-quvvatlovchi terapiyasi, shaxslararo nizolarning yuqligi, oilada bemorga hurmat bo'lishi va bemorni uydagi mehnat jarayoniga jalb qilish rehabilitatsiyani optimallashtirishadi katta ahamiyatga ega bo'ladi.

#### Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Abdumominov O.A. Surunkali virusli gepatit bilan qo'shilgan paranoid shizofreniya bilan og'rigan bemorlarning ijtimoiy moslashuvi aspektlari // Samarqand yosh psixiatrlar va narkologlar maktabi. Biomeditsina va amaliyot jurnali.-2022. - No. Maxsus soni. 1.1-P. 9.
2. Agranovskiy M.L. Paroksizmal shizofreniya bilan og'rigan bemorlarni ijtimoiy va mehnat rehabilitatsiyasi // Nevrologiya.-2018.-No. 1.-p. 33-35.
3. Rasulov A.R. Statsionar davolanayotgan shizofreniya bilan og'rigan bemorlarni psixiatrik rehabilitatsiya qilish samaradorligi // Zhurn. S.S.Korsakov nomidagi nevrologiya va psixiatriya.-2021.-jild. L21.- № 2.-P. 13-17.
4. Pashkovskiy V.E. va boshqalar. Turli kasalxonaga yotqizish ko'rsatkichlari bilan paranoid shizofreniya bilan og'rigan bemorlarning ijtimoiy moslashuv ko'rsatkichlarining qiyosiy tahlili // Ijtimoiy va klinik psixiatriya.-2017. -T. 27, No 3.-B.19-25
5. Mirzaev A.A. Paroksizmal shizofreniya bilan og'rigan bemorlarning masofaviy ijtimoiy-mehnat prognozi//, Cand. Sci. (tibbiyot) diss. Toshkent.-2011-24-yillar.
6. Petrova N.N. Shizofreniya bilan og'rigan bemorlarning remissiyasi va rehabilitatsiyasining klinik va funktsional xususiyatlari // Nevrologiya byulleten.-2020.-LII, No 2-P. 33-39.
7. Gordeeva E.A. va boshqalar. Tipik va atipik antipsikotiklar bilan kombinatsiyalangan terapiya yordamida paranoid shizofreniyani davolashning farmakologik jihatlar. // Nevrologiya axborotnoma.-2018. -jild L, No 2.- B. 107-109.
8. Volkov A. N. Shizofreniyani davolash va rehabilitatsiya qilish amaliyotida psixososyal yondashuvlar: zamonaviy tendentsiyalar // Tabiiy fanlarning dolzarb muammolari: Xalqaro ilmiy-amaliy konferentsiya materiallari. - M., 2015. - B. 168-174.

9. Fokeeva E. S. Shizofreniya bilan ogʻrigan bemorlarni psixosozial reabilitatsiya qilish // Oltoy davlat universiteti yosh olimlarining ishlari, Barnaul, 2016. - No 13. - P. 232-234.
10. Privalova. E.A. Shizofreniya bilan ogʻrigan bemorlarni reabilitatsiya qilish muammosi// Psixiatriya: ruhiy salomatlikni saqlashning zamonaviy tendentsiyalari: Ivanovning ilmiy maqolalari toʻplami. davlat tibbiyot akademiyasi, 2017. B. 49-52.
11. Primysheva. E.N. Psixotraumatik omillar taʼsiridan keyin paydo boʻlgan paranoid shizofreniya bilan ogʻrigan ayollarni psixoprofilaktikasi va reabilitatsiyasining dolzarbligi toʻgʻrisida // Tavrichesky Psixiatriya jurnali. - 2017. - jild. 21, № 4 (81). 57-64-betlar.
12. Skokou M. Shizofreniya bilan ogʻrigan bemorlar uchun kognitiv reabilitatsiya: moderativ omillar, strategiyalar va natijalarning hikoyaviy sharhi // Eksperimental tibbiyot va biologiyadagi yutuqlar. - 2023. - jild. 1423. B. 193-199. —DOI: 10.1007/978-3-031-31978-5\_17.
13. Oyelade O. O. Shizofreniya bilan ogʻrigan shaxslarni psixo-ijtimoiy reabilitatsiya qilish: koʻrib chiqish protokoli // Tizimli sharhlar. - 2022. - jild. 11, Iss. 1. - Art. 32. - DOI: 10.1186/s13643-022-01901-y.
14. Pena J. Shizofreniyada kognitiv reabilitatsiya orqali funktsional takomillashtirish mexanizmlari // Psixiatriya tadqiqotlari jurnali. - 2018. - jild. 101. - B. 21–27. - DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.03.002.
15. Spaulding W. D. Shizofreniya spektrida bilishni davolash: psixiatrik reabilitatsiya konteksti // Shizofreniya xabar-nomasi. - 2016. - jild. 42, qoʻshimcha. 1. - P. S53–S61. - DOI: 10.1093/schbul/sbv163.

**ЛОКОРЕГИОНАРНЫЕ РЕЦИДИВЫ, УДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СРЕДИ ЖЕНЩИН САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ УЗБЕКИСТАНА****А. Б. Кутлумуратов<sup>1</sup>, П. И. Зарипова<sup>1</sup>, С. М. Узаков<sup>1</sup>, М. Д. Жураев<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Самаркандский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Самарканд,<sup>2</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** рак молочной железы, локорегионарный рецидив, отдаленные метастазы, выживаемость, хирургическое лечение, Самаркандская область.**Таянч сўзлар:** кўкрак беги саратони, локорегионар рецидив, узок метастазлар, яшаш эҳтимоллиги, жарроҳлик даволаш, Самарканд вилояти.**Key words:** breast cancer, locoregional recurrence, distant metastasis, survival, surgical treatment, Samarkand region.

Введение. Врачи-онкологи ныне часто сталкиваются с локорегионарными рецидивами (ЛРР) и удаленными метастазами (УМ) рака молочной железы (РМЖ). Цель исследования: изучить в условиях Самаркандского региона вероятность развития у больных РМЖ после хирургического вмешательства ЛРР и УМ и их связи с выживаемостью больных в ходе специального лечения и наблюдения. Материалы и методы. Составлены случайные выборки больных РМЖ, поступавших в клинику Самаркандского филиала РСНПМЦОиР МЗРУз за 2017-2024 гг. Основная группа - 61 больных РМЖ с ЛРР, развившимся после первичного лечения, Контрольная - 129 первично леченных больных. Больных обслуживали по клиническим стандартам, принятым в Узбекистане с 2017 года, включающим секторальную резекцию и радикальную мастэктомию по Маддену (РМЭ). Дата старта исследования 01.01.2017 г., контрольная дата (КД) - 01.01.2025. Контрольный период (КП) - 8 лет (2017-2024 гг.). Изучены частоты ЛРР, УМ, полной ремиссии, состояние пациентов к КД и вероятность их семилетнего дожития. Результаты. Среди больных с развившимися у них ЛРР доля больных РМЖ в стадии не выше IIb почти на 16,0% ниже, а в стадии IIIA и более - почти на 15,5% выше, чем среди первично леченных больных. При этом средние сроки обнаружения УМ у больных с ЛРР не меньше таковых для первично леченных. Семилетнее дожитие больных после первичного лечения при развитии ЛРР снизилось на 23%. Заключение. Тактика секторальной резекции молочной железы как диагностической операции для решения вопроса о целесообразности РМЭ в условиях Самаркандской области в целом оправдана. Дальнейшее улучшение эффективности специального лечения РМЖ во многом зависит от успеха химиотерапии, ориентирующейся на оценку индивидуальных биологических свойств опухоли и организма каждой больной.

**ЎЗБЕКИСТОНДА САМАРҚАНД ВИЛОЯТИ МИКИЁСИДА АЁЛЛАРДА КЎРАК БЕГИ САРАТОНИ БОСҚИЧИГА ҚАРАБ, ЛОКОРЕГИОНАР ҚАЙТАЛАНИШИ, УЗОҚҚА ТАРҚАЛИШИ ВА ЯШАШ ЭҲТИМОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ****А. Б. Кутлумуратов<sup>1</sup>, П. И. Зарипова<sup>1</sup>, С. М. Узаков<sup>1</sup>, М. Д. Жураев<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази Самарканд филиали, Самарканд,<sup>2</sup>Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Кириш. Онколог шифокорлар аёлларда кўкрак беги саратонининг (КБС) локорегионар қайталаниши (ЛРК) ва узокқа тарқалишини (УТ) тез-тез кўздан кечирази. Мақсад: Самарканд вилояти мисолида КБСга учраган аёлларда ЛРК ва УТ ривожланиш хавфларини ва беморларнинг яшаш эҳтимоллини ўрганиш. Материал ва методлар. Таҳлил учун РСНПМЦОиР Самарканд филиали қошидаги клиникага 2017-2024 йй. Давомида муружаат қилган КБС ташхисли беморлардан тасодиқий терма гуруҳлар шаклланди: Асосий гуруҳ - 61 нафар ЛРКга дуч келган беморлар. Контроль гуруҳи - 129 нафар бирламчи даволанган бемор, Беморлар Ўзбекистонда 2017 й. амалиёт учун киритилган клиник стандартлар бўйича, жумладан - секторал резекция ва Мадден усулидаги радикал мастэктомия (РМЭ) ўтказиш орқали шифо олган. Тадқиқотни бошлаш санаси - 01.01.2017йил, контрол санаси (КС) - 01.01.2025 йил, контрол даври (КД) - 8 йил (2017-2024йй.). Касалликнинг ЛРК, УТ, ремиссия частоталари, КСга қадар кузатилган беморлар ҳолати ва улар 7 йил яшаши эҳтимоллиги ўрганилди. Натижа. ЛРК ривожланган беморлар орасида СБРга қарши бирламчи даво олаётганга нисбатан I-IIb босқичли беморлар деярли 16%га камлиги, IIIabc-IV босқичли беморлар орасида эса 15,5%га кўплиги аниқланди. Шу билан бирга ЛРКга учраган беморлар орасида биламчи даводан кейинги УТни аниқлаш даври бирламчи даволанган беморларга нисбатан статистик жиҳатдан кам эмаслиги кузатилди. ЛРКга чалинган беморларда бирламчи даволанган беморларга қараганда етти йиллик яшаш муддати 23%га камлиги аниқланди. Хулоса: Самарканд вилоятида секторал резекция РМЭ бажариш зарурлигини аниқлаш учун керак бўлган ташхисий услуб сифатида ишлатиш самарали деб топилди. Эндиликда КБСни махсус даволаш эффективлигини яхшилаш асосан химиотерапия самаралигини ҳар бир беморда усманинг индивидуал биологик хислатларини ўрганиш орқали кўтариш кўзда тутилиши лозим деган фикр олға сўрилади.

**LOCOREGIONAR RELAPSES, DISTANT METASTASISES AND SURVIVAL RATE AT DIFFERENT STAGES OF BREAST CANCER AMONG WOMEN OF THE SAMARKAND AREA OF UZBEKISTAN****A. B. Kutlumuratov<sup>1</sup>, P. I. Zaripova<sup>1</sup>, S. M. Uzakov<sup>1</sup>, M. D. Dzhuraev<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Samarkand branch of Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Samarkand,<sup>2</sup>Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

**Introduction.** Last two decades doctors-mammologi even more often face a problem locoregional relapses (LRR) and distant metstases (DM) of a breast cancer (BC). Aim: to study the risk of LRR and DM after surgical intervention and their link with survival rate of patients after special complex treatment and supervision in the conditions of the Samarkand region. Materials and methods. Casual samples of patients with BC on materials of clinic of Samarkand branch of RSPMCO&R of PHM of Uzbekistan for 2017-2024 yy. We were investigated the Experience group (61 patients with LRR developed after primary treatment of their BC)? Control group (129 initially treated patients). Patients were served by the clinical standards accepted in Uzbekistan since 2017, including a sectoral resection and radical mastectomy on Madden. Date of start of research - 01.01.2017, control date (CD) - 01.01.2025, control period (CP) of supervision - 2017-2024yy. Frequency of LRR, DM, remission, state of patients to CD and their seven-year survival probability are studied. Results. Among patients with developed LRR at them share of patients PMЖ in a stage I-IIb almost on 16,0% less, and in stage IIIA-IV almost on 15,5 % above, than among initially treated patients. Average period of detection of distant DM at patients with LRR is not less of it at initially treated patients. Seven-year survival of patients after primary treatment at patients with LRR has decreased on 23 % in comparison with initially treated patients. Conclusion. Sectoral resection of mammary gland as diagnostic tactics for the decision of a question on expediency of RME in the conditions of the Samarkand area is justified. The further improvement of efficiency of special treatment of BC in many respects depends on success of the chemotherapy which is guided by an estimation of individual biological properties of BC and viability of each patient organism.

**Введение.** В последние десятилетия во многих странах мира достигнуты серьезные успехи в ранней диагностике и раннем лечении рака молочной железы (РМЖ) (Зикирходжаев А.Д., Рассказова Е.А. е.а., 2014). Локорегионарные рецидивы (ЛРР) и удаленное метастазирование (УМ) составляют основную проблему клиники РМЖ. Причем ЛРР могут отличаться от первичной опухоли рецепторным статусом (Ilgun S., е.а., 2016; McAnena P.F., е.а., 2018; Chen R., е.а., 2020; Субботина Д.Р. с соавт., 2021). Прямые эксперименты с перевивными опухолями животных показали, что последствия комплексного лечения больных РМЖ проявляются в сложных (системных) отношениях между первичным очагом опухоли и метастазами (Shah е.а., 1983; Кутлимуратов А.Б., 1985; Кутлимуратов А.Б. с соавт., 1990). Эта сложность объясняет противоречивость высказываемых в специальной литературе версий о причинах развития ЛРР и удаленных метастазов у больных РМЖ, препятствующих выработке удовлетворительного алгоритма клинического ведения больных.

**Цель исследования** – изучить в клинических условиях развитие ЛРР и отдаленных метастазов после хирургического вмешательства при РМЖ и их влияние на выживаемость больных в ходе их специального комплексного лечения и диспансерного наблюдения.

**Материалы и методы.** Исследованы материалы клиники Самаркандском филиале РСНПМЦОиР МЗРУз за 2017-2024 гг. Исследованную выборку составили случайным отбором. Основную группу составили ретроспективно - из 61 больных РМЖ женщин с ЛРР, развившимся в ходе их первичного лечения, наблюдения и долечивания, Контрольную – проспективно, 129 больных из числа первично леченых (с последующим их наблюдением и долечиванием). Обе группы представляли генеральную совокупность пациенток с диагнозом РМЖ, поступавших в клинику СФ РСНПМЦОиР МЗРУз в общем потоке больных в 2017-2024 гг. Больные обслуживались по клиническим стандартам, принятым в Узбекистане (Сборник стандартов и ..., 2017), включающим секторальную резекцию как полудиагностическую операцию, проводимую для уточнения целесообразности радикальной мастэктомии по Маддену (РМЭ). Дата старта исследования 01.01.2017 г., контрольная дата (КД) - 01.01.2025. Контрольный период (КП) наблюдения - восемь лет. Отмечали развитие у больных за КП ЛРР, удаленных метастазов или полную ремиссию заболевания, определяли их частоту, а также состояние пациентов к КД (живы, умерли или выбыли из под наблюдения) и вероятность их семилетнего дожития. Использованы общепринятые рекомендации и методики статистического анализа результатов наблюдения (Лакин Г.Ф., 1990; Kirkwood B.R., Sterne J.A.S., 2003; Мерабишвили В.М., 2015) и расчета вероятности дожития (Swaminathan R., Brenner H., 2011; Мерабишвили В.М., 2015) и пакеты соответствующих компьютерных программ. Оценивали долевые средние (М), стандартные ошибки (m), t-критерий Стьюдента-Фишера и 95%-х интервалы достоверности (confidential interval - CI95%).



**Результаты и их обсуждение.** В Контрольной группе мы наблюдали ЛРР примерно у 11% больных женщин. При этом в 135 случаях (91,8% всех оперативных вмешательств в Контрольной группе) провели РМЭ, в единичных случаях осуществляли лимфадиссекцию, онкопластическую резекцию, радикальную резекцию, ТДЛ-пластику, простую мастэктомию, удаление опухоли и секторальную резекцию – у 12 (8,2%). В Основной группе (больные с развившимися ЛРР) достоверно (в сравнении с Контрольной группой) большей (таблица 1) оказалась доля подвергнутых секторальной резекции больных и ниже доля подвергнутых РМЭ ( $p<0,05$ ). На наш взгляд, эти факты соответствуют данным специальной литературы: с одной стороны они свидетельствуют о том, что повышенный риск развития ЛРР сцеплен с секторальной резекцией как самостоятельным методом хирургического лечения, с другой – что РМЭ уменьшает этот риск. То есть хирургическая тактика проведения секторальной резекции с целью уточнения целесообразности РМЭ себя оправдывает.

Таблица 1.

**Распределение больных в зависимости от характера хирургической операции при лечебных вмешательствах.**

Категория больных	N	M, %	m	CI95%
<b>129 больных Контрольной выборке</b>				
РМЭ по Маддену	135	<b>91,84</b>	2,3	<b>87,41÷96,26</b>
Только секторальная резекция	12	<b>8,16</b>	2,3	<b>3,74÷12,59</b>
Всего хирургических операций	147	100,0	-	-
<b>61 больных Основной группы</b>				
РМЭ	51	<b>65,38</b>	5,39	<b>54,83÷75,94</b>
Только секторальная резекция	12	<b>33,33</b>	1,33	<b>30,73÷35,94</b>
Всего хирургических вмешательств	78	-	-	-

В двух случаях в Основной группе (таблица 2) стадия РМЖ не была уточнена (в обоих случаях она была выше IIВ). Наибольшую долю в ней составили пациентки со стадией IIВ - 36,1%, (CI95%=24,0÷48,1), со стадией не выше IIВ - 44,3%. В Основной группе доля больных с стадиями I-IIВ на 18,7% ниже, чем в Контрольной, а в стадии IIIabc-IV – на 15,5% выше. То есть, хотя достоверной статистической разницы в распределении больных по стадиям опухолевого процесса между группами не отмечено ( $p>0,05$ ), суммарно она составила 34,2%, что можно связать со склонностью к развитию ЛРР запущенных случаев РМЖ.

Таблица 2.

**Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса на момент первого лечебного хирургического вмешательства.**

<b>в Основной группе</b>				
Стадии РМЖ	N	M	m	CI95%
<b>IA-IIВ</b>	27	44,26	6,36	31,80÷56,73
<b>IIIBC-IV</b>	32	52,46	6,39	39,93÷64,99
<b>Не определена</b>	2	3,28	2,28	0,00÷8,94
<b>Всего</b>	61	100	-	-
<b>в Контрольной группе</b>				
<b>IA-IIВ</b>	80	62,0	4,3	53,64÷70,39
<b>IIIBC-IV</b>	49	38,0	4,3	29,61÷46,36
<b>Всего</b>	129	100,0	-	-

У 14 больных из Контрольной группы (10,8%, CI95%=5,49÷16,22) за восьмилетний КП развились ЛРР (таблица 3), из которых у 6 больных (42,9%, CI95%=16,93÷68,78) выявили удаленные метастазы (в легкие, кости скелета, печень, мозг или лимфоузлы противоположной стороны). При этом число случаев ЛРР в Контрольной группе невелико (11%), поэтому следует осторожно отнестись к тому, что статистически значимого различия между группами по частоте удаленного метастазирования на фоне ЛРР не отмечено ( $p>0,05$ ). Вместе с тем в Контрольной группе (первично леченых больных) доля больных с развившимися удаленными метастазами достоверно ( $p<0,05$ ) меньше, чем в Основной (на фоне ЛРР) - у 32 из 61 больных (52,5%, CI95%=50,8÷54,1). Таким образом, данная таблица свидетельствует о том, что в целом у больных с развившимся у них ЛРР лиц риск развития удаленного метастазирования РМЖ больше, чем среди первично леченых больных.

Таблица 3.

Распределение больных РМЖ женщин в группах в зависимости от выявления у них удаленных метастазов на фоне ЛРР в течение КП.

Категория больных	N	M	m	CI95%
<b>Контрольная группа, N=129</b>				
Всего с мтс	40	<b>31,01</b>	4,07	<b>23,03÷38,99</b>
Вышли из под наблюдения	1	0,78	0,77	0,00÷3,03
Всего с ЛРР	14	10,85	2,74	5,49÷16,22
из них с мтс на фоне ЛРР	6	<b>42,86</b>	13,23	<b>16,93÷68,78</b>
Всего больных	129	100,00	-	-
<b>Основная группа</b>				
Всего с мтс на фоне ЛРР	32	<b>52,46</b>	0,83	<b>50,84÷54,08</b>
Всего ЛРР	61	<b>100,00</b>	-	-

За семь лет наблюдения у 40 больных Контрольной группы (31,0%) выявили удаленные метастазы (в кости скелета, печень, легкие, мозг и лимфоузлы противоположной груди), ЛРР - у 14 (10,8%), что в 2,86 раз реже, чем удаленных метастазов ( $p<0,05$ ). Средний срок обнаружения ЛРР у 61 больной Основной группы (таблица 4) составил 21,6 мес., а сроков обнаружения удаленных метастазов у 32 больных - 26,3 мес. ( $p<0,05$ ). Сроки обнаружения ЛРР и удаленных метастазов в Контрольной группе составили соответственно 27,6 и 28,6 мес., что статистически не больше ( $p>0,05$ ), чем среди больных Основной группы, что, возможно, говорит о слабой тенденции к раннему развитию ЛРР в Основной группе.

Таблица 4.

Распределение в исследованных группах больных по средним срокам обнаружения у них ЛРР и удаленных метастазов.

Категории	N	M, мес.	m	CI95%
<b>Основная группа</b>				
Обнаружение удаленных метастазов	32	26,3	0,92	24,50÷28,10
Обнаружение ЛРР	61	21,6	0,60	20,42÷22,78
Всего	61	100,0	-	-
<b>Контрольная группа</b>				
Обнаружение удаленных метастазов	40	28,6	2,97	22,78÷34,42
Обнаружение ЛРР	14	27,6	7,43	13,04÷42,16
Всего	129	100,0	-	-

Средний возраст больных (таблица 5) в Контрольной группе на момент первого лечебного хирургического вмешательства составил 50,7 года, на момент смерти (или КД) - 55,4 года. В Основной группе соответственно - 45,5 лет и 49,0 лет. В обоих случаях разница между группами статистически достоверна ( $p<0,05$ ).

Из 61 больных Основной группы (таблица 6) к КД выжило достоверно меньше боль-

Таблица 5.

Средний возраст на момент первого лечебного хирургического вмешательства и на момент смерти или к КД.

Категория	Контрольная группа, N=129			Основная группа, N=61		
	M	m	CI95%	M	m	CI95%
... момент первого лечебного хирургического вмешательства	50,73	0,94	<b>48,9÷52,6</b>	45,5	1,39	<b>42,8÷48,2</b>
... момент смерти или к КД	55,45	0,90	<b>53,7÷57,2</b>	49,0	1,43	<b>46,2÷51,8</b>

ных, чем в Контрольной группе ( $p<0,05$ ). В Основной группе выживших на фоне полной ремиссии было достоверно меньше ( $p<0,05$ ), а с удаленными метастазами на фоне ЛРР - достоверно больше ( $p<0,05$ ), чем в Контроле. В Основной группе выжило на фоне только ЛРР недостоверно меньше ( $p>0,05$ ), только с удаленными метастазами - больше, чем в Контроле ( $p>0,05$ ).

Отмечено (таблица 7) достоверное преобладание среднего срока выживания (за КП) среди больных Контрольной группы, чем Основной ( $p<0,05$ ). При этом среди умерших за КП больных достоверных различий между группами по этому показателю не отмечено ( $p>0,05$ ). В целом же группы по этому показателю достоверно между собой не различались

Таблица 6.

## Распределение больных РМЖ женщин по их состоянию к КД.

Состояние к КД:	N	M, %	m	CI95%
<b>в Основной группе</b>				
Живы	32	52,5	6,4	<b>39,93÷64,99</b>
живы с ремиссией	12	19,7	5,1	<b>9,70÷29,65</b>
живы с ЛРР	3	4,9	2,8	0,00÷10,85
живы с метастазами на фоне ЛРР	10	16,4	4,7	<b>7,10÷25,68</b>
живы с метастазами	7	11,5	4,1	3,48÷19,47
всего больных	61	100,0	-	-
<b>в Контрольной выборке</b>				
Живы	97	74,42	3,84	<b>66,89÷81,95</b>
живы с полной ремиссией	80	62,02	4,27	<b>53,64÷70,39</b>
живы с ЛРР	11	8,53	2,46	3,71÷13,35
живы с метастазами на фоне ЛРР	3	2,33	1,33	<b>0,00÷5,21</b>
живы с метастазами	9	6,98	2,24	2,58÷11,37
всего больных	129	100,00	-	-

Таблица 7.

## Средние сроки выживания среди умерших и выживших к КД.

Прожито к КД больными...	N	M (мес.)	m	CI95%
<b>Основная группа</b>				
Выжившими	32	<b>48,1</b>	3,74	<b>40,75÷55,41</b>
Умершими	29	36,2	3,27	29,79÷42,61
группа в целом	61	42,4	6,1	30,50÷54,36
<b>Контрольная группа</b>				
Выжившие	97	<b>60,5</b>	1,67	<b>57,27÷63,81</b>
Умершие	31	38,3	3,45	31,52÷45,04
группа в целом	129	54,9	1,46	52,03÷57,77

( $p>0,05$ ), но в Контрольной группе он преобладал на 12,5%. Это можно связать с тем, что на этапе первичного лечения большую долю больных составляют сохранившие жизнеспособность пациентки, у большей же части больных с ЛРР она снижена.

Вероятность дожития в течение семи лет после хирургического лечения пациенток в сравниваемых группах (таблица 8) достоверно не различалась ( $p>0,05$ ). Но она снижалась в Основной группе быстрее. Разница между группами к концу семилетнего периода составила около 23%.

Особенно заметными были различия в динамике семилетней вероятности дожития между группами (таблица 9) при стадии опухолевого процесса Ia-IIb: в Основной группе она оказалась на 38%, что статистически достоверно ( $p<0,05$ ), выше, чем в Основной. При стадиях же IIIabc-IV это различие практически нивелировались, составив лишь около 2,5% ( $p>0,05$ ). При этом в Контрольной группе вероятность семилетнего дожития больных в стадии Ia-IIb превышало таковую больных при стадии IIIabc-IV на 21,36%. В Основной группе мы наблюдали противоположную картину: при стадии IIIabc-IV имели вероятность семилетнего дожития на 14,38% больше, чем больные при стадии Ia-IIb. То есть суммарное различие между группами составило 35,74%.

Таблица 8.

## Динамика вероятности семилетнего дожития больных Контрольной (проспективной) и Основной (ретроспективной) группах в течение КП наблюдения (2017-2024 гг.)

Прожито лет	Основная группа, N=61			Контрольная группа, N=129		
	M, %	m	CI95%	M, %	m	CI95%
1	95,08	2,79	89,56÷100,0	96,16	1,69	92,84÷99,48
2	86,89	4,47	78,12÷95,65	93,85	2,12	89,70÷97,99
3	72,13	6,28	59,83÷84,44	89,19	2,73	83,84÷94,55
4	63,93	7,50	49,24÷78,63	82,21	3,42	75,51÷88,92
5	59,02	7,98	43,38÷74,65	77,56	3,79	70,13÷84,99
6	52,46	8,56	35,67÷69,25	76,79	4,03	68,90÷84,68
7	52,46	8,83	35,16÷69,76	75,23	4,23	66,94÷83,53

Таблица 9.

Кумулятивная вероятность дожития (М, %) в потоке больных РМЖ женщин Самаркандской области в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Прожито лет	Ia-IIb			IIIabc-IV		
	М,%	m	CI95%	М,%	m	CI95%
	Основная группа, N=27			Основная группа, N=34		
3	70,37	9,32	52,10÷88,64	73,53	8,49	56,89÷90,17
5	55,56	12,05	31,93÷79,18	58,82	10,74	37,77÷79,87
7	<b>44,44</b>	14,34	<b>16,33÷72,56</b>	<b>58,82</b>	11,00	<b>37,25÷80,39</b>
	Контрольная группа, N=80			Контрольная группа, N=49		
3	91,37	3,14	85,22÷97,52	83,88	5,25	73,58÷94,17
5	83,96	4,18	75,77÷92,16	65,46	7,17	51,42÷79,51
7	<b>82,73</b>	4,52	<b>73,87÷91,58</b>	<b>61,37</b>	8,35	<b>45,01÷77,74</b>

Это, на первый взгляд может показаться “парадоксальным”. Но если учесть, что Основная группа составлена ретроспективно из 61 больной с уже имевшим место ЛРР, а Контрольная – проспективно, из 129 первично зарегистрированных больных РМЖ женщин, то он вполне ожидаем. Больные обеих групп лечились по одним и тем же стандартам радикальной и условно радикальной схем комплексного и комбинированного лечения. В основном статистические различия и сходства между группами можно связывать, главным образом, с этим обстоятельством. Конкретно можно, видимо, среди больных Основной группы больше оказалось лиц с продвинутыми стадиями РМЖ (IIIabc-IV), склонностью опухоли к относительно медленному прогрессированию, чем в Контрольной. Среди больных Контрольной группы велика доля лиц с развившимися удаленными метастазами без ЛРР, чем на фоне ЛРР. Возможно, развитие ЛРР сцеплено с относительно медленным прогрессированием опухолевого процесса и, следовательно, меньшим влиянием удаленного метастазирования на их жизнеспособность. Важно также учесть, что организм пациенток с ЛРР подвергается дополнительным испытаниям в виде повторных операций и химиотерапии, небезразличной для него. Эти допущения вписываются в представления о сложных системных взаимоотношениях между развитием первичного очага опухоли и метастазов, которые можно сделать и по результатам еще ранних экспериментальных исследований (Shah S. e.a., 1983; Кутлумуратов А.Б., 1985).

В Самаркандской области Узбекистана на текущий период по своей клинической значимости преобладает проблемы удаленного метастазирования РМЖ после лечебного хирургического вмешательства, нежели проблема ЛРР (Джураев М.Д., 2025; Кутлумуратов А.Б., 2025; Зарипова П.И., 2025). Возможно, это связано с тем, что РМЖ медленнее прогрессирует, давая удаленные метастазы на фоне ЛРР, чем в отсутствии ЛРР.

Возраст - важный фактор прогноза течения РМЖ. В частности об этом говорит то, что в Основной группе молодых женщин оказалось относительно больше, чем в Контрольной на момент хирургического вмешательства и смерти в течение КП, что связано с высоким риском прогрессирования опухоли у молодых женщин на фоне ЛРР.

Что касается стадии процесса, то на фоне ЛРР вероятность семилетнего дожития больных РМЖ, первично леченных в стадии Ia-IIb, снижается заметно быстрее, чем у общей совокупности первично леченных больных той же стадии. В стадии же IIIabc-IV различие между группами практически нивелировано, что может быть обусловлено относительным преобладанием в Основной группе больных с продвинутыми (на момент первичного их лечения) стадиями и относительно медленнее прогрессирующими опухолями. В целом же на фоне развития ЛРР вероятность семилетнего дожития больных РМЖ женщин снижается быстрее, чем в общей совокупности первично леченных пациенток.

В целом полученные результаты говорят с одной стороны о более быстрой элиминации среди первично леченных больных РМЖ лиц со склонностью к метастазированию без ЛРР. С другой они свидетельствуют об относительно медленной элиминации на фоне развития ЛРР лиц из-за склонности к относительно медленному прогрессированию опухоли.

Дальнейшие успехи в лечении РМЖ мы связываем с проблемой снижения риска развития у больных удаленных метастазов – как на фоне ЛРР, так и вне прямой связи с развитием ЛРР. Адекватные суждения врачей о жизнеспособности каждой больной РМЖ в каждом клиническом случае будут играть все возрастающую роль в практике клинической он-



комаммологии. Этому, в частности, может способствовать контроль в динамике биологических характеристик опухоли.

Можно констатировать, что на текущий момент в Самаркандской области стандартные алгоритмы клинического ведения больных РМЖ женщин, предусматривающие тактику секторальной резекции как диагностической операции с целью срочного решения вопроса о целесообразности РМЭ, оправдывают себя. Дальнейшее же улучшение эффективности специального лечения РМЖ женщин в области, то во многом мы связываем с уместностью химиотерапии, входящей в схемы комплексного и комбинированного лечения, под контролем биологических характеристик опухоли (Семиглазов В.Ф., 2016; Nolan L. e.a., 2024). В частности, совершенствование его эффективности может зависеть от контроля степени злокачественности опухоли и ее ИГХ-тестирования в условиях клиники, которую мы считаем одной из важных текущих задач развития онкослужбы области.

#### **Выводы:**

1. Среди больных с развившимися ЛПР доля больных РМЖ в стадии Ia-IIb почти на 16,0% ниже, чем среди первично леченых больных, а в стадии IIIabc-IV – почти на 15,5% выше.
2. Средние сроки обнаружения удаленных метастазов у больных РМЖ женщин с выявленными ЛПР статистически не меньше таковых у первично леченых больных. При этом в условиях Самаркандской области вероятность семилетнего дожития больных после первичного лечения в сравнении с таковой больных с развившимися ЛПР ниже.
3. В условиях Самаркандской области тактика секторальной резекции в качестве диагностической операции для решения вопроса о целесообразности РМЭ в каждом клиническом случае в целом оправдана. Дальнейшее улучшение эффективности лечения РМЖ во многом будет зависеть от проведения химиотерапии под контролем биологических свойств опухоли и жизнеспособности организма каждой больной.

#### **Использованная литература:**

1. Закирходжаев А.Д., Рассказова Е.А. Рецидивы рака молочной железы после подкожных радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией // Research'n Practical Medicine Journal. 2014. Т. 1, № 1. С. 24–28.
2. Кутлумуратов А.Б. Кратковременная гипертермия и ультразвуковая гипертермия при радиотерапии [экспериментальных] опухолей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1986. 18 с.
3. Кутлумуратов А.Б., Закирходжаев У.Д., Ивашкин А.В. Влияние общего и локального облучения, модифицированного гипергликемией на метастазирование карциносаркомы Уокера 256 у крыс // Экспериментальная онкология. 1990. Т. 12, № 2. С. 76-79.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
5. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Изд. 2-е, доп. Ч. I. СПб., 2015. 223 с.
6. Сборник стандартов и клинических протоколов диагностики и лечения злокачественных новообразований / под ред. проф. М.Н. Тилляшайхова. Ташкент, 2017. 254 с.
7. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: клинко-экспериментальные исследования // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62, № 2. С. 208-213.
8. Субботина Д.Р., Гуляев Д.А., Митрофанова Л.Б. Биологическая гетерогенность первичной и церебральной метастатической опухолей при раке молочной железы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2021. Т. 17, № 4. С. 719-724. DOI: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48155714>
9. Chen R., Qarmali M., Siegal G.P., Wei S. Receptor conversion in metastatic breast cancer: analysis of 390 cases from a single institution // Modern Pathology. 2020. Vol. 33. P. 2499-2506. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0615-z>
10. Ilgun S., Sarsenov D., Erdogan Z., Ordu C., Celebi F., Pilanci K. et al. Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients // JBUON. 2016. Vol. 21, № 6. P. 1425-1432.
11. Kirkwood B.R., Sterne J.A.S. Essential Medical Statistics. 2nd edition. Oxford: Blackwell Science, 2003. 512 p.
12. McAnena P.F., McGuire A., Ramli A., Curran C., Malone C., McLaughlin R. et al. Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options // BMC Cancer. 2018. Vol. 18. P. 203. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4101-7>
13. Nolan L., Davey M.G., Calpin G.G., Ryan E.J., Boland M.R. Risk of locoregional recurrence after breast cancer surgery by molecular subtype – a systematic review and network meta-analysis // Irish Journal of Medical Science. 2024. DOI: 10.1007/s11845-024-03809-z
14. Shah S.A., Jain R.K., Finney P.L. Enhanced metastases formation by combined hyperthermia and hyperglycemia in rats bearing Walker 256 carcinoma // Cancer Letters. 1983. Vol. 19, № 3. P. 317-323.
15. Swaminathan R., Brenner H. Statistical methods for cancer survival analysis // Cancer Survival in Africa, Asia, the Caribbean and Central America (SurvCan) / eds. Sankaranarayanan R., Swaminathan R., Lucas E. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications № 162), 2011. ISBN 978-92-832-2162-3.

**ВАЛИДАЦИЯ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ БИОМАРКЕРНОЙ ПАНЕЛИ ПРИ РАКОВОЙ ПРЕКАХИКСИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН****У. С. Мамедов<sup>1</sup>, Е. А. Гайсина<sup>2</sup>, Н. М. Рахимов<sup>3,4</sup>**<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан,<sup>2</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области "Межрегиональный клинико-медицинский центр Российской Федерации «Медицинский город», Тюмень, Российская Федерация,<sup>3</sup>Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,<sup>4</sup>Самаркандский областной хоспис, Самарканд, Узбекистан**Ключевые слова:** кахексия, биомаркеры, онкология, репродуктивная система, воспаление, нутритивный статус.**Tayanch soʻzlar:** kaxeziya, biomarkerlar, onkologiya, reproduktiv tizim, yalligʻlanish, ovqatlanish holati.**Key words:** cachexia, biomarkers, oncology, reproductive system, inflammation, nutritional status.

Цель. Валидация биомаркерной панели для диагностики и мониторинга прекахексии у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование с участием 118 пациенток. Использованы клинические, антропометрические и лабораторные методы оценки нутритивного статуса. Применены статистические методы валидации: коэффициент каппа Козна, межклассовый коэффициент корреляции, конвергентная и дискриминантная валидность. Результаты. Установлена высокая воспроизводимость биомаркеров: коэффициент каппа для СРБ составил 0,852, для ИЛ-6 – 0,868, межклассовый коэффициент корреляции – 0,897-0,927. Выявлена статистически значимая динамика маркеров: увеличение ИЛ-6 на 67,1%, СРБ на 51,2%, снижение альбумина на 10,9% за 6 месяцев наблюдения. Выводы. Разработанная биомаркерная панель обладает высокой диагностической надежностью и может использоваться для раннего выявления и мониторинга кахексии в онкологической практике.

**AYOL REPRODUKTIV TIZIMI SARATONI BILAN BOGʻLIQ PREKAXEKSIYADA BIOMARKERLAR PANELINI VALIDATSIYA QILISH VA TAKRORLANUVCHANLIGI****U. S. Mamedov<sup>1</sup>, E. A. Gaysina<sup>2</sup>, N. M. Raximov<sup>3,4</sup>**<sup>1</sup>Buxoro davlat tibbiyot institute, Buxoro, Oʻzbekiston<sup>2</sup>Tyumen viloyati "Rossiya Federatsiyasining mintaqalararo klinik-tibbiy markazi "Tibbiy Shahar" davlat avtonom sogʻliqni saqlash muassasasi, Tyumen, Rossiya Federatsiya,<sup>3</sup>Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand,<sup>4</sup>Samarqand viloyat xospisi, Samarqand, Oʻzbekiston

Maqsad. Reproaktiv tizim oʻsmali kasalliklari bilan ogʻrigan bemorlarda prekaxeziyani diagnostika qilish va monitoring uchun biomarkerlar panelini validatsiya qilish. Material va usullar. Tadqiqotda 118 bemor ishtirok etgan prospektiv kogort tadqiqot oʻtkazildi. Ovqatlanish holatini baholashda klinik, antropometrik va laboratoriya usullaridan foydalanildi. Validatsiya uchun Koen kappa koeffitsienti, sinflararo korrelyatsiya koeffitsienti, konvergent va diskriminant validlik usullari qoʻllanildi. Natijalar. Biomarkerlarning yuqori takrorlanuvchanligi aniqlandi: CRP uchun kappa koeffitsienti 0,852 ni, IL-6 uchun 0,868 ni tashkil etdi, sinflararo korrelyatsiya koeffitsienti esa 0,897-0,927 oraligʻida boʻldi. Markerlarning statistik jihatdan ahamiyatli dinamikasi qayd etildi: 6 oylik kuzatish davomida IL-6 67,1% ga, CRP 51,2% ga oshdi, albumin esa 10,9% ga kamaydi. Xulosalar. Ishlab chiqilgan biomarkerlar paneli yuqori diagnostik ishonchlilikka ega boʻlib, onkologik amaliyotda kaxeziyani erta aniqlash va monitoring qilish uchun qoʻllanilishi mumkin.

**VALIDATION AND REPRODUCIBILITY OF A BIOMARKER PANEL IN CANCER-RELATED PRECACHEXIA OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM****U. S. Mamedov<sup>1</sup>, E. A. Gaysina<sup>2</sup>, N. M. Raximov<sup>3,4</sup>**<sup>1</sup>Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan,<sup>2</sup>State Autonomous Healthcare Institution of Tyumen Region "Interregional Clinical Medical Center of the Russian Federation "Medical City", Tyumen, Russian Federation,<sup>3</sup>Samarkand state medical university, Samarkand,<sup>4</sup>Samarkand regional hospice, Samarqand, Oʻzbekiston

Objective: to validate a biomarker panel for diagnosis and monitoring of precachexia in patients with malignancies of the reproductive system. Materials and methods. A prospective cohort study enrolled 118 patients. Clinical, anthropometric, and laboratory assessments of nutritional status were performed. Validation employed Cohen's kappa coefficient, intraclass correlation coefficient, convergent and discriminant validity analyses. Results. Biomarkers demonstrated high reproducibility: kappa coefficient reached 0.852 for CRP and 0.868 for IL-6, while intraclass correlation coefficients ranged from 0.897 to 0.927. Statistically significant marker dynamics emerged over the 6-month observation period—IL-6 increased by 67.1%, CRP by 51.2%, and albumin decreased by 10.9%. Conclusions. The developed biomarker panel exhibits strong diagnostic reliability and can be applied for early detection and monitoring of cachexia in oncological practice.

**Введение.** Валидация биомаркерных панелей при раковой прекахексии у женщин актуален в связи с ростом онкологических заболеваний репродуктивной системы и необходимостью ранней диагностики и мониторинга осложнений. За последние 10 лет опубликованы многочисленные исследования, посвященные определению и подтверждению эффективности биологических маркеров воспаления и нутритивного статуса как инструментов оценки прогрессии и эффективности терапии онкологических патологий у взрослого населения. В зарубежных источниках выделяются три ключевых работы. Так, исследование, проведенное авторитетным университетом в США, установило, что уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и обусловленная им воспалительная реакция показывают высокую корреляцию с клиническими проявлениями кахексии, что подтвердило их валидность для мониторинга у онкологических пациентов [6,8]. Аналогично систематический обзор, опубликованный в британском медицинском журнале, подчеркнул значимость маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), для оценки прогрессии и оценки эффективности терапевтических вмешательств [9]. Кроме того, крупное когортное исследование в России выявило, что снижение уровня альбумина коррелирует с ухудшением общего состояния и выживаемостью, что подтверждает его роль как универсального индикатора нутритивного статуса у онкологических пациентов [1,2,4].

В странах СНГ, согласно литературе, также выполнялись исследования, направленные на валидизацию биомаркеров у женщин с онкопатологиями репродуктивной системы. Ими подтверждена воспроизводимость маркеров воспаления — уровень CRP и IL-6 [5, 10,11]. Их работа показала, что эти показатели высоко сочетаются с клиническими симптомами кахексии и могут быть использованы для оценки динамики болезни.

Общие результаты свидетельствуют о существенной роли воспалительных и нутритивных маркеров в диагностике и наблюдении за кахексией у женщин с онкологией репродуктивной системы, однако остаются нерешенными вопросы стандартизации методов и определения оптимальных пороговых значений. Некоторые ограничения заключаются в небольшом размере выборок, ограниченной сложности и вариабельности популяций. Исследования в этой области требуют продолжения, с целью повышения объективности и внедрения в клиническую практику.

**Цель:** комплексная оценка диагностической ценности и надежности биомаркерной панели для выявления синдрома прекахексии у женщин с раком репродуктивной системы.

**Материалы и методы.** Нами был проведен многоаспектный анализ диагностического потенциала биомаркеров при идентификации синдрома прекахексии у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы.

Процедура валидации биомаркеров осуществлялась с неукоснительным соблюдением методологических рекомендаций STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies). Методология включала комплексную оценку ключевых методологических характеристик: надежности измерительных процедур, внутренней валидности и воспроизводимости результатов.

Стратификация пациенток по нутритивному профилю реализована на базе диагностических критериев, предложенных Fearon и соавторами (2011). Использован интегральный подход с анализом множественных параметров: динамика массы тела, антропометрические показатели, биохимический статус, функциональные характеристики по шкале ECOG.

Сформированы репрезентативные клинические группы: Контрольная группа (n=24): пациентки без признаков нутритивной дисфункции. Критерии включения: потеря массы тела <5% за полугодовой период, индекс массы тела >20 кг/м<sup>2</sup>, статус ECOG 0-1. Группа прекахексии (n=52): характеризуется постепенной потерей массы тела в диапазоне 5-10% за шесть месяцев, умеренными метаболическими сдвигами при сохраненном функциональном статусе (ECOG 1-2), индекс массы тела 18,5-20 кг/м<sup>2</sup>. Группа кахексии (n=42): пациентки с выраженной потерей массы тела >10% за полугодие, существенными метаболическими нарушениями, функциональным дефицитом (ECOG 2-3), индекс массы тела <18,5 кг/м<sup>2</sup>.

Лабораторный компонент исследования реализован на базе сертифицированной клинико-диагностической лаборатории, интегрированной в систему внешнего контроля качества ФСВОК. Неотъемлемой частью методологии стали: ежедневная калибровка диагностического оборудования с использованием стандартизованных материалов от производителей

реагентов. Многоуровневый контроль качества с применением трехступенчатых контрольных образцов (низкий, средний, высокий диапазоны). Предварительная верификация измерительных параметров перед каждой серией исследований.

Принципиальная новизна подхода заключается в комплексной оценке биомаркеров с учетом многофакторных клинических характеристик, что принципиально отличается от традиционных унимодальных стратегий диагностики нутритивных нарушений.

Диагностические критерии патологических состояний определялись в соответствии с признанными международными консенсусными документами: прекахексия характеризовалась снижением массы тела не более 5% в течение полугода, уменьшением объема потребляемой пищи, признаками системного воспалительного ответа при отсутствии клинически значимой саркопении. Кахексия устанавливалась при снижении массы тела более 5%, индексе массы тела менее 20 кг/м<sup>2</sup>, концентрации альбумина ниже 35 г/л в сочетании с выраженными проявлениями системного воспаления. Саркопения диагностировалась на основании уменьшения мышечной массы более чем на 2 стандартных отклонения, наличия мышечной слабости и снижения показателей физической работоспособности.

В исследование включены 118 пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов на IV стадии заболевания. Средний возраст обследованных составил 54,1±9,2 года.

Оценка воспроизводимости результатов измерений проводилась двумя подходами. Каппа Коэна (κ) применялась для анализа согласованности категориальных классификаций (норма/прекахексия/кахексия) при повторных исследованиях. Значения κ интерпретировались следующим образом: менее 0,20 указывало на слабую согласованность, диапазон 0,21-0,40 соответствовал удовлетворительному уровню, 0,41-0,60 – умеренному, 0,61-0,80 – существенному, а показатели 0,81-1,00 свидетельствовали о практически полном совпадении результатов.

Межклассовый коэффициент корреляции (ICC) рассчитывался для количественных показателей биомаркеров на основе двухфакторной модели со смешанными эффектами. Использовалась модель ICC (3,1) для определения абсолютного согласия отдельных измерений. Воспроизводимость считалась приемлемой при значениях ICC выше 0,75.

Минимальное клинически значимое изменение (MCID) устанавливалось методом якорей, где в качестве внешнего критерия клинически релевантного ухудшения рассматривалось изменение функционального статуса по шкале ECOG на 1 балл. Вычислялось среднее изменение концентрации каждого биомаркера у пациенток с зафиксированным ухудшением ECOG на 1 балл в период наблюдения. Параллельно использовался распределительный подход: MCID определялось как половина стандартного отклонения исходных значений в группе с прекахексией.

**Результаты.** Анализ воспроизводимости биомаркеров кахексии проводился на выборке из 79 пациенток с раком репродуктивной системы. Исследование включало оценку четырех индивидуальных биомаркеров и комбинированной диагностической модели с использованием двух статистических подходов.

Все изученные биомаркеры показали высокую степень воспроизводимости результатов. Коэффициент каппа для С-реактивного белка составил 0,852 (95% ДИ: 0,779-0,918), что соответствует почти полному согласию между повторными измерениями. Межклассовый коэффициент корреляции для СРБ достиг 0,897 (95% ДИ: 0,848-0,931), а процент полного совпадения категориальных классификаций составил 90,9% (таблица 1).

Интерлейкин-6 показал несколько более высокие показатели воспроизводимости: κ=0,868 (95% ДИ: 0,798-0,931), ICC=0,881 (95% ДИ: 0,817-0,922) при согласии 93,1%. Фактор некроза опухоли-α характеризовался значениями κ=0,860 (95% ДИ: 0,788-0,916) и ICC=0,879 (95% ДИ: 0,823-0,927) с процентом согласия 92,3%.

Наилучшие результаты среди отдельных биомаркеров получены для альбумина: коэффициент каппа составил 0,882 (95% ДИ: 0,812-0,940), межклассовая корреляция – 0,906 (95% ДИ: 0,871-0,939), согласие достигло 93,9%.

Комбинированная модель превзошла все индивидуальные биомаркеры по воспроизводимости. Значение κ=0,886 (95% ДИ: 0,831-0,951) и ICC=0,927 (95% ДИ: 0,891-0,949) указывают на максимальную надежность интегрированного подхода. Процент полного совпа-



Таблица 1.

## Воспроизводимость биомаркеров (n=79).

Биомаркер	Коэффициент каппа (κ)	95% ДИ	Межклассовый коэффициент корреляции (ICC)	95% ДИ	Согласие (%)
СРБ	0,852	0,779-0,918	0,897	0,848-0,931	90,9
ИЛ-6	0,868	0,798-0,931	0,881	0,817-0,922	93,1
ФНО-α	0,860	0,788-0,916	0,879	0,823-0,927	92,3
Альбумин	0,882	0,812-0,940	0,906	0,871-0,939	93,9
Комбинированная модель	0,886	0,831-0,951	0,927	0,891-0,949	94,6

Примечание: согласие (%) – процент полного совпадения категориальных классификаций при двух измерениях.

дения классификаций при использовании комбинированной модели достиг 94,6%, что подтверждает её преимущество перед изолированной оценкой отдельных маркеров в диагностике кахексии.

**Динамика биомаркеров при прогрессировании прекахексии.** Проспективное наблюдение за 121 пациентками с прекахексией в течение 6 месяцев без специфической нутритивной коррекции выявило статистически значимое прогрессирование воспалительно-го ответа (Таблица 2).

Таблица 2.

## Мониторинг биомаркеров в динамике (6 месяцев наблюдения, n=118).

Биомаркер	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Δ (%)	Скорость изменения (в месяц)
СРБ (мг/л)	13,1±3,4	15,5±3,6	18,9±3,9	51,2	+1,08 мг/л
ИЛ-6 (пг/мл)	9,7±2,1	12,4±2,4	15,6±3,3	67,1	+1,10 пг/мл
ФНО-α (пг/мл)	10,9±2,9	14,5±3,2	17,7±3,8	55,3	+1,1 пг/мл
Альбумин (г/л)	31,9±2,9	31,1±2,9	29,0±3,2	-10,9	-0,69 г/л
Общий белок (г/л)	64,4±4,1	62,4±4,5	59,7±4,9	-8,7	-0,95 г/л
СОЭ (мм/час)	31,1±8,1	35,7±8,9	42,1±10,3	46,1	+2,21 мм/час

Примечание: p-value рассчитан методом повторных измерений ANOVA для сравнения трех временных точек. Скорость изменения представляет среднемесячный прирост/снижение показателя.

Концентрация СРБ увеличилась с 12,4±3,7 мг/л до 18,6±4,2 мг/л (Δ+50,1%, p<0,001), что отражает нарастание системного воспаления и приближение к значениям, характерным для манифестной кахексии (24,6±5,2 мг/л).

Проспективное наблюдение за 118 пациентками с раком репродуктивной системы продемонстрировало статистически значимые изменения всех исследуемых биомаркеров на протяжении 6 месяцев, что подтверждает их чувствительность к прогрессированию кахексии.

Концентрация СРБ увеличилась с 13,1±3,4 мг/л до 18,9±3,9 мг/л, что составляет прирост 51,2%. Среднемесячная скорость нарастания (+1,08 мг/л) указывает на устойчивую активацию воспалительного ответа. Такая динамика коррелирует с прогрессированием системного воспаления, характерного для раковой кахексии.

ИЛ-6 продемонстрировал наиболее выраженную динамику среди всех биомаркеров – увеличение на 67,1% (с 9,7±2,1 до 15,6±3,3 пг/мл). Скорость нарастания 1,10 пг/мл в месяц отражает ключевую роль этого цитокина в патогенезе кахексии. Интерлейкин-6 непосредственно стимулирует катаболизм мышечной ткани и подавляет синтез белка, что объясняет его высокую прогностическую значимость.

ФНО-α увеличился на 55,3% (с 10,9±2,9 до 17,7±3,8 пг/мл) со скоростью 1,1 пг/мл в месяц. Параллельное нарастание ФНО-α и ИЛ-6 подтверждает концепцию синергичного действия провоспалительных цитокинов в развитии метаболических нарушений при кахексии.

Снижение альбумина с 31,9±2,9 до 29,0±3,2 г/л (-10,9%) со скоростью 0,69 г/л в месяц отражает прогрессирующее истощение белковых резервов организма. Даже исходный уровень находился ниже нормативных значений (35-50 г/л), что указывает на наличие гипопаль-

буминемии уже на старте наблюдения.

Общий белок снизился на 8,7% (с  $64,4 \pm 4,1$  до  $59,7 \pm 4,9$  г/л) со скоростью 0,95 г/л в месяц. Менее выраженное процентное снижение по сравнению с альбумином может объясняться компенсаторным увеличением глобулиновой фракции на фоне воспаления.

СОЭ увеличилась на 46,1% (с  $31,1 \pm 8,1$  до  $42,1 \pm 10,3$  мм/час) со скоростью 2,21 мм/час в месяц. Этот неспецифический маркер воспаления демонстрирует наибольшую абсолютную скорость изменения, что делает его удобным для рутинного мониторинга.

Полученные данные показывает разнонаправленную, но взаимосвязанную динамику биомаркеров. Провоспалительные маркеры (СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СОЭ) показывают устойчивый рост, отражающий нарастание системного воспаления. Интерлейкин-6 с максимальным приростом 67,1% может рассматриваться как наиболее чувствительный индикатор прогрессирования кахексии.

Белковые маркеры (альбумин, общий белок) имеют тенденцию к прогрессирующему снижению, указывающее на истощение нутритивных резервов и нарушение белкового синтеза. Скорость снижения альбумина 0,69 г/л в месяц позволяет прогнозировать развитие тяжелой гипоальбуминемии (<25 г/л) в течение последующих 6 месяцев при отсутствии вмешательства.

Линейный характер изменений большинства показателей (на что указывают стабильные среднемесячные скорости) позволяет использовать эти данные для прогнозирования траектории развития кахексии и планирования терапевтических вмешательств. Комбинированная оценка скорости изменения нескольких биомаркеров может служить основой для создания прогностических моделей и определения оптимальных временных точек для начала патогенетической терапии кахексии.

**Валидность биомаркерной панели.** Конвергентная валидность биомаркерной панели оценивалась через корреляции с установленными клиническими показателями нутритивного статуса (Таблица 3).

Таблица 3.

#### Конвергентная и дискриминантная валидность биомаркеров.

Клинический показатель	СРБ	ИЛ-6	ФНО- $\alpha$	Альбумин
<i>Конвергентная валидность</i>				
Потеря массы тела (%; 6 мес.)	0,730*	0,772*	0,748*	-0,687*
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	-0,664*	-0,689*	-0,677*	0,642*
Окружность мышц плеча (см)	-0,618*	-0,653*	-0,629*	0,598*
Динамометрия кисти (кг)	-0,590*	-0,619*	-0,603*	0,567*
Функциональный статус ECOG	0,703*	0,737*	0,714*	-0,673*
Общий балл КДОП-4	0,786*	0,824*	0,798*	-0,756*
<i>Дискриминантная валидность</i>				
Возраст (годы)	0,148	0,172	0,153	-0,127
Длительность анамнеза (месяцы)	0,193	0,211	0,194	-0,176
Гемоглобин (г/л)	-0,249*	-0,273*	-0,251*	0,289*
Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	0,318	0,292	0,306**	-0,221*
Альбумин	0,918	0,871-0,951	Отличная стабильность	
Split-half reliability (Спирмена-Брауна)	0,841	0,800-0,878	Хорошая эквивалентность	
Межклассовый коэффициент корреляции (ICC)	0,901	0,858-0,929	Отличная воспроизводимость	

Примечание: данные представлены как коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ). \*  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,001$ .

Представленный анализ охватывает оценку конвергентной и дискриминантной валидности четырех ключевых биомаркеров кахексии у пациенток с раком репродуктивной системы. Исследование включает изучение взаимосвязей между лабораторными показателями и клиническими параметрами нутритивного статуса.

**Конвергентная валидность: связь с клиническими проявлениями кахексии.** Все исследуемые биомаркеры продемонстрировали статистически значимые корреляции с клиническими проявлениями кахексии ( $p < 0,001$ ). Интерлейкин-6 показал наиболее сильные ассоциации среди воспалительных маркеров. Его связь с потерей массы тела составила  $r = 0,772$ , с индексом массы тела  $r = -0,689$ , с окружностью мышц плеча  $r = -0,653$ . Корреляция

ИЛ-6 с функциональным статусом ECOG достигла  $r=0,737$ , а с общим баллом КДОП-4 –  $r=0,824$ , что указывает на тесную взаимосвязь между уровнем этого цитокина и выраженностью клинической симптоматики.

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  продемонстрировал сопоставимый профиль корреляций:  $r=0,748$  с потерей массы тела,  $r=-0,677$  с ИМТ,  $r=-0,629$  с окружностью мышц плеча и  $r=-0,603$  с динамометрией кисти. Связь ФНО- $\alpha$  с функциональным статусом составила  $r=0,714$ , с общим баллом КДОП-4 –  $r=0,798$ . С-реактивный белок показал несколько более низкие, но все равно сильные корреляции:  $r=0,730$  с потерей массы тела,  $r=-0,664$  с ИМТ,  $r=0,703$  с ECOG и  $r=0,786$  с КДОП-4.

Альбумин, как ожидалось, продемонстрировал обратные корреляции с проявлениями кахексии. Наиболее выраженная отрицательная связь отмечена с потерей массы тела ( $r=-0,687$ ) и функциональным статусом ( $r=-0,673$ ). Положительные корреляции альбумина с ИМТ ( $r=0,642$ ), окружностью мышц плеча ( $r=0,598$ ) и динамометрией кисти ( $r=0,567$ ) подтверждают его роль как маркера белкового статуса. Связь с общим баллом КДОП-4 составила  $r=-0,756$ , что свидетельствует о высокой чувствительности этого показателя к выраженности кахексии.

Анализ дискриминантной валидности выявил важную особенность исследуемых биомаркеров – отсутствие значимых корреляций с возрастом и длительностью анамнеза. Для СРБ связь с возрастом составила  $r=0,148$  ( $p>0,05$ ), с длительностью анамнеза  $r=0,193$  ( $p>0,05$ ). Интерлейкин-6 показал  $r=0,172$  и  $r=0,211$  соответственно, ФНО- $\alpha$  –  $r=0,153$  и  $r=0,194$ , альбумин –  $r=-0,127$  и  $r=-0,176$ . Отсутствие статистически значимых ассоциаций с этими параметрами указывает на специфичность биомаркеров именно к проявлениям кахексии, а не к возрастным изменениям или хронизации онкологического процесса.

Выявлены слабые, но статистически значимые корреляции с гемоглобином: СРБ  $r=-0,249$  ( $p<0,05$ ), ИЛ-6  $r=-0,273$  ( $p<0,05$ ), ФНО- $\alpha$   $r=-0,251$  ( $p<0,05$ ), альбумин  $r=0,289$  ( $p<0,05$ ). Связь с количеством лейкоцитов оказалась неоднородной: для СРБ  $r=0,318$  ( $p>0,05$ ), для ИЛ-6  $r=0,292$  ( $p>0,05$ ), для ФНО- $\alpha$   $r=0,306$  ( $p<0,01$ ), для альбумина  $r=-0,221$  ( $p<0,05$ ). Слабая выраженность этих корреляций подтверждает, что изменения биомаркеров отражают специфические метаболические нарушения при кахексии, а не просто общий воспалительный или анемический синдром.

Дополнительно представлены показатели надежности для альбумина. Коэффициент альфа Кронбаха составил 0,918 (95% ДИ: 0,871-0,951), что соответствует отличной стабильности измерений. Split-half reliability по методу Спирмена-Брауна достиг 0,841 (95% ДИ: 0,800-0,878), указывая на хорошую эквивалентность. Межклассовый коэффициент корреляции (ICC) составил 0,901 (95% ДИ: 0,858-0,929), что свидетельствует об отличной воспроизводимости результатов.

Полученные данные подтверждают высокую конвергентную валидность всех исследуемых биомаркеров – их уровни закономерно связаны с клиническими проявлениями кахексии. Одновременно адекватная дискриминантная валидность указывает на специфичность этих показателей к метаболическим нарушениям, характерным для раковой кахексии, при минимальном влиянии демографических факторов и неспецифических гематологических изменений.

**Оценка надежности биомаркерной панели.** Представленные данные демонстрируют психометрические свойства комплексной биомаркерной панели для оценки кахексии у пациенток с раком репродуктивной системы. Анализ охватывает внутреннюю согласованность, временную стабильность, эквивалентность частей и воспроизводимость измерений (Таблица 4).

Тест-ретестовая надежность оценивалась на подвыборке из 118 пациенток с повторным измерением биомаркеров. Все четыре показателя продемонстрировали отличную стабильность измерений. С-реактивный белок показал коэффициент корреляции 0,886 (95% ДИ: 0,836-0,933), что свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов при повторном тестировании у одних и тех же пациенток в стабильном клиническом состоянии.

Коэффициент альфа Кронбаха для всей биомаркерной панели составил 0,851 (95% ДИ: 0,821-0,871), что соответствует хорошему уровню внутренней согласованности. Этот показатель указывает на то, что четыре исследуемых биомаркера (СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и аль-

Таблица 4.

## Показатели надежности биомаркерной панели.

Показатель надежности	Значение	95% ДИ	Интерпретация
Коэффициент Кронбаха $\alpha$	0,851	0,821-0,871	Хорошая согласованность
Тест-ретестовая надежность (n=118)			
СРБ	0,886	0,836-0,933	Отличная стабильность
ИЛ-6	0,881	0,821-0,920	Отличная стабильность
ФНО- $\alpha$	0,879	0,832-0,916	Отличная стабильность
Альбумин	0,908	0,871-0,939	Отличная стабильность
Split-half reliability (Спирмена-Брауна)	0,842	0,811-0,879	Хорошая эквивалентность
Межклассовый коэффициент корреляции (ICC)	0,889	0,858-0,932	Отличная воспроизводимость

бумин) измеряют взаимосвязанные, но не идентичные аспекты единого патофизиологического процесса – раковой кахексии. Значение выше 0,80 свидетельствует о достаточной гомогенности панели для использования в качестве комплексного диагностического инструмента, при этом отсутствие избыточной корреляции ( $\alpha < 0,95$ ) подтверждает, что каждый маркер вносит уникальный вклад в оценку состояния пациента.

Интерлейкин-6 достиг тест-ретестовой надежности 0,881 (95% ДИ: 0,821-0,920), демонстрируя сопоставимую с СРБ стабильность, несмотря на известную вариабельность цитокиновых уровней. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  показал коэффициент 0,879 (95% ДИ: 0,832-0,916), подтверждая надежность измерений этого провоспалительного цитокина. Альбумин продемонстрировал наивысшую тест-ретестовую надежность среди всех биомаркеров – 0,908 (95% ДИ: 0,871-0,939), что отражает относительную стабильность этого белка плазмы и высокую точность лабораторных методов его определения.

Высокие значения тест-ретестовой надежности для всех биомаркеров ( $>0,87$ ) указывают на минимальное влияние случайных факторов на результаты измерений и подтверждают, что наблюдаемые изменения уровней этих показателей отражают реальные клинические изменения, а не методологическую погрешность.

Split-half reliability, оцененная по методу Спирмена-Брауна, составила 0,842 (95% ДИ: 0,811-0,879), что соответствует хорошей эквивалентности. Этот показатель отражает согласованность между двумя половинами биомаркерной панели (например, воспалительные маркеры СРБ/ИЛ-6/ФНО- $\alpha$  versus белковый маркер альбумин). Значение выше 0,80 подтверждает, что различные компоненты панели измеряют взаимосвязанные аспекты кахексии и могут использоваться как единый диагностический комплекс.

Совокупность представленных показателей надежности свидетельствует о высоком психометрическом качестве биомаркерной панели. Хорошая внутренняя согласованность ( $\alpha=0,851$ ) подтверждает обоснованность комбинированного использования четырех биомаркеров. Отличная тест-ретестовая надежность каждого компонента (0,879-0,908) гарантирует стабильность измерений во времени. Хорошая эквивалентность частей (0,842) и отличная общая воспроизводимость (ICC=0,889) обеспечивают уверенность в том, что панель может надежно применяться для диагностики, стратификации тяжести и мониторинга кахексии в клинической практике.

Узкие доверительные интервалы для всех показателей указывают на точность оценок и подтверждают достаточную мощность исследования. Полученные результаты создают прочную методологическую основу для внедрения биомаркерной панели в рутинную онкологическую практику и дальнейших исследований терапевтических стратегий коррекции кахексии.

**Вывод.** Разработанная биомаркерная панель показывает высокую диагностическую надежность и устойчивость к варьированиям во времени, что позволяет применять ее для раннего выявления прекахексии у пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. При этом панель обеспечивает динамический мониторинг нутритивного статуса и воспалительной активности в ходе лечения и наблюдения, что способствует персонализации медицинских вмешательств, улучшению прогноза и качества жизни пациенток. Верификация на крупной когорте подтверждает воспроизводимость результатов и потенциал внедрения в клиническую практику.



**Использованная литература:**

1. Иванов А.В., Петрова Е.М. Визуализация воспалительных маркеров при онкологических патологиях у женщин. Журнал клинической онкологии. 2018; 11(4): 273–281. DOI: 10.26442/0041-7292-2018-11-4-273.
2. Коваленко В.П., Литвинова А.Л. Нарушения нутритивного статуса у женщин с онкологией репродуктивной системы и его оценка. Онкология и питание. 2017; 13(2): 85-90. PMID: 28229799.
3. Смирнова Т.С., Рожков В.В. Воспроизводимость Ключевых биомаркеров воспаления при онкопациентах. Журнал внутренней медицины. 2019; 15(3): 174–180. DOI: 10.26442/0022-902.2019-15-3-174.
4. Сытов А. В. и др. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных //Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – №. 3S2-2. – С. 134-139.
5. Султонова, Л. Ж., Халикова, Ф. Ш., Мамедов, У. С., & Баратова, Ш. Б. (2022). Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 2(5-2), 128-146.
6. Jengelly D. H. A., Zimmers T. A. The role of interleukin-6/GP130 cytokines in cancer cachexia //The Systemic Effects of Advanced Cancer: A Textbook on Cancer-Associated Cachexia. – Cham : Springer International Publishing, 2022. – С. 97-117.
7. Klose R, Krzywinska E, Castells M, Gotthardt D, Putz EM, Kantari-Mimoun C, Chikdene N, Meinecke AK, Schrödter K, Helfrich I, Fandrey J, Sexl V, Stockmann C. Targeting VEGF-A in myeloid cells enhances natural killer cell responses to chemotherapy and ameliorates cachexia. *Nat Commun*. 2016 Aug 19;7:12528. doi: 10.1038/ncomms12528. PMID: 27538380; PMCID: PMC4992172.
8. Mallard J. et al. C-reactive protein level: a key predictive marker of cachexia in lymphoma and myeloma patients //Journal of Hematology. – 2019. – Т. 8. – №. 2. – С. 55.
9. Smith J., Patel N. Blood biomarkers and nutritional status in women with reproductive system cancer: systematic review. *Eur J Oncol Nurs*. 2020; 44: 101711. DOI: 10.1016/j.ejon.2020.101711.
10. Shavkatovna S. S., Makhammatkulovich R. N., Ugli M. S. T. Aspects of sarcopenia syndrome in oncological practice: diagnosis and treatment //The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2024. – Т. 6. – №. 02. – С. 16-25.
11. Shakhanova S. S., Rakhimov N. M. The role of troponin and IL-6 in immunological assessment of sarcopenia in oncological patients //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2025. – Т. 6. – №. 3. – С. 1229-1233.

**ТУҒРУҚ ТРАВМАЛАРИДА БОШ МИЯ ПАРДАЛАРИДАГИ  
МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР****Ф. А. Холбоев, Ф. Х. Бойманов, З. А. Маннонова, К. И. Ходжамкулова**

Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази  
давлат муассасасининг Самарқанд вилояти филиали, Самарқанд,  
Самарқанд давлат тиббиёт университети, Самарқанд, Ўзбекистон

**Таянч сўзлар:** туғруқ травмаси, перинатал патологиялар, акушерлик, ҳомила.

**Ключевые слова:** родовая травма, перинатальная патология, акушерство, плод.

**Key words:** birth trauma, perinatal pathology, obstetrics, fetus.

Хозирги даврда дунё бўйлаб чақалоқлар туғилиш жараёни билан боғлиқ бўлган туғруқ шикастланишлари ва ўлимга олиб келган ҳолатларни суд тиббий баҳолаш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб, туғруқларнинг 1,57% ни ташкил этади. Янги туғилган чақалоқлар ва бир ёшгача бўлган болаларнинг соғлиғини сақлаш, чақалоқлар ўлимини камайтириш долзарб муаммолардан биридир. Туғруқ травмасининг сабаби шикастланишга мойил бўлган ҳолатларда бачадон мушакларининг носинхрон қисқариши ва ҳаддан зиёд гипертонус ҳолатда ҳомила ҳаракатини аномал жойлашишига олиб келиши, ҳомиланинг кўндаланг жойлашиши, бош қисмининг чанок суяклари ўткир қирралари ва чала очилган симфизга тиралиши ва механик босилиши, йирик тана вазнли чақалоқ, туғруқ йўллариининг ҳажми ва чўзилувчанлигини қисқариши, тез, қиска ва чўзилиб давом этадиган туғруқлар билан юзага келади. Таъкидланганки, туғруқ травмаси таркибида “акушерлик травмаси” фарқланади, патологик туғруқда акушерлик муолажаларни олиб бориш жараёнида, тиббий ходимларнинг кўпол ва кескин ҳаракатлари натижасида юзага келади.

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ РОДОВОЙ ТРАВМЕ****Ф. А. Холбоев, Ф. Х. Бойманов, З. А. Маннонова, К. И. Ходжамкулова**

Филиал Самаркандской области Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка, Самарканд,

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

В настоящее время судебно-медицинская оценка родовых травм и случаев смерти, связанных с процессом рождения младенцев, во всем мире является одной из актуальных проблем современности, составляя 1,57% родов. Сохранение здоровья новорожденных и детей до года, снижение младенческой смертности являются актуальными задачами. Причиной родового травматизма являются асинхронные сокращения мышц матки в условиях травмоопасности и чрезмерного гипертонуса, приводящие к аномальным движениям плода, поперечному расположению плода, острым краям костей таза и механическому давлению на лобковый симфиз, крупному плоду, уменьшению объема и эластичности родовых путей, стремительным, коротким и затяжным родам. Подчеркивается, что в структуре родового травматизма выделяют «акушерскую травму», а патологические роды возникают во время акушерских манипуляций, в результате грубых и резких действий медицинского персонала.

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRAIN MEMBRANES DURING BIRTH TRAUMA****F. A. Kholbev, F. H. Boymanov, Z. A. Mannonova, K. E. Khodjamkulova**

Samarkand region branch of the Republican specialized scientific and practical medical center for maternal and child health, Samarkand,

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Currently, the forensic evaluation of birth injuries and deaths related to the birth of infants is a pressing issue worldwide, accounting for 1.57% of births. Maintaining the health of newborns and children up to one year of age and reducing infant mortality are pressing challenges. Birth injuries are caused by asynchronous contractions of the uterine muscles under conditions of risk of injury and excessive hypertonicity, leading to abnormal fetal movements, transverse fetal position, sharp edges of the pelvic bones and mechanical pressure on the pubic symphysis, a large fetus, decreased volume and elasticity of the birth canal, and rapid, short, and protracted labor. It is emphasized that "obstetric trauma" is a distinct category within birth injuries, with pathological births occurring during obstetric procedures and as a result of rough and abrupt actions by medical personnel.

**Долзарблиги.** Бугунги кунда ривожланаётган мамлакатларда туғруқ травмалари учраш частотаси юқори бўлиб, бу ҳолат кўпинча акушерлик амалиётининг етарлича такомиллашмаганлиги ва тиббий ходимлар малакасининг пастлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бундай мамлакатларда неонатал шикастланишлар бўйича тизимли таҳлиллар соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишда муҳим манба ҳисобланади. Бош миЯ пардалари остига қон қуйилишлар (субдурал, эпидурал ва арохноидал гематомалар) - туғруқ жараёнидаги оғир механик таъсирлар, асфиксия ёки бош суяклари шикастланиши натижасида пайдо бўладиган ҳолатлардир. Улар кўпинча чуқур туғруқ жараёнларида, айниқса тор чанок, узоқ давом

этган туғруқ ёки асбоблар (форцепс, вакуум-экстрактор) қўлланилганда кузатилади [6; 10]. Субдурал қон қуйилишлар энг кўп учрайдиган тур ҳисобланади. Бу ҳолатда қон қаттиқ парда ва арахноидал парда ўртасида тўпланади. Гистологик жиҳатдан капилляр ва венуларнинг узилиши, фибрин лахталари, гемолизланган эритроцитлар ва макрофаглар жамланмаси кузатилади. Субдурал гематомалар кўп ҳолларда бош мия яримшарларининг юқори қисмида ёки энса соҳасида жойлашади [5; 2]. Суд-тиббий жиҳатдан, субдурал ва эпидурал гематомаларнинг мавжудлиги туғруқ жараёнидаги ортиқча механик босим, акушерлик усуллариининг ноўрин қўлланиши ёки кечиктирилган тиббий ёрдами кўрсатувчи муҳим белгилардир. Улар неонатал ўлим сабабларини суд-тиббий баҳолашда муҳим аҳамият касб этади [4; 1].

**Тадқиқот мақсади** -туғруқ жараёнидаги механик таъсирлар натижасида бош мия пардаларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларни суд-тиббий жиҳатдан аниқлаш ва баҳолаш, уларнинг туғруқ травмалари билан боғлиқ патогенетик аҳамиятини белгиллаш.

**Материал ва тадқиқот услублари.** Ушбу олиб борилган тадқиқот 2017-2024 йилларда Республика патологик анатомия маркази “Болалар патологияси” ва “Болалар инфекцияси” бўлимларида ҳамда РСТЭИМ Самарқанд филиалида ҳомила интранатал ўлими ҳамда чақалоқлик даврларида болаларда бош мия травмаларининг патоморфологик хусусиятлари ва суд-тиббий жиҳатларини аниқлаш бўйича (суд-тиббий экспертизасида) патологик текширувда 66 нафар янги туғилган чақалоқ олинди ва улар 3 та гуруҳга тақсимланди:

1-гуруҳ — клиник жиҳатдан тор чанок суяги орқали табиий туғилганлар (43 нафар, 65%),

2-гуруҳ — тор чанокда қолиб кетиши натижасида кесарча кесиш йўли билан туғилганлар (7 нафар, 10%),

3-гуруҳ — туғруқнинг иккинчи босқичи заиф (кучсиз) бўлган, туғруқ фаоллиги паст бўлиб вакуум ёки қисқич ёрдамида туғилганлар (16 нафар, 25%) (1 жадвал).

1 жадвал.

Гуруҳларга тақсимланиши.

Гуруҳ	Туғруқ тури	Сони (нафар)	Улуши (%)
1- гуруҳ	Тор чанок суяги орқали табиий туғилганлар	43	65%
2- гуруҳ	Тор чанок суяги бўлиб, кесарча кесиш орқали туғилганлар	7	10%
3- гуруҳ	Туғруқ заифлиги туфайли вакуум ёки қисқич ёрдамида туғилганлар	16	25%
Жами		66	100%

Тадқиқотга материал сифатида олинган жами интранатал даврда ва чақалоқлик даврларида нобуд бўлган 66 та чақалоқ мурдалари жинси бўйича таҳлил қилинганида: ўғил жинсига мансуб 33 та (50,0 %), қиз жинсига мансуб ҳам 33 та (50,0 %) эканлиги аниқланди.

Морфологик тадқиқотнинг биринчи босқичида тўқима намуналари 10 фоизли нейтрал формалин эритмасида 72 соат давомида қотирилади. Кейинчалик, материаллар сувсизлантириш мақсадида ошиб боровчи тартибда (70, 80, 90, 100 фоизли) спиртдан ўтказилади ва охирида ёғсизлантириш учун хлороформ ва ксилолдан ўтказилади. Олинган парафин блоклари микротомларда 4-5 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланди, 4-5 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланди, улар шиша буюм ойначаларига ўрнатилди, гематоксилин-эозин билан бўялди ва қопламалар остига қўйилди. Бўялган гистологик препаратлар ZEISS (Primo Star, 64 MP камера, 40, 100, 400 ўлчамда, Германияда ишлаб чиқарилган) ёруғлик микроскопи ёрдамида ўрганилди ва микротасвирларга олинди.

**Тадқиқот натижалари ва муҳокама.** Бош мияга қон қуйилиш туғруқнинг турларига қараб қуйидаги натижалар қайд қилинди (2 жадвал).

Жадвал маълумотларига кўра, бош мияга қон қуйилиш ҳолатлари жойлашуви турлича бўлиб, улар туғруқ усули ва оғирлигига боғлиқ равишда ўзгариб турган. 1-группада (тор чанок суяги орқали табиий туғилганлар) жами 30 ҳолат кузатилиб, уларнинг энг кўп қисми чакка (20,9%) ва пешона (16,3%) соҳаларида жойлашган. Бу соҳалар туғруқ вақтида бош мияга тушадиган механик босимнинг асосий нуқталари ҳисобланади. Тепа соҳадаги (11,6%) ва диффуз қон қуйилишлар (9,3%) нисбатан камроқ ҳолатларда қайд этилган. Калла асос қисмидаги қон қуйилишлар эса 4,7% ҳолатда аниқланган бўлиб, бу ҳолатлар одатда оғир

2 жадвал.

## Бош мияга қон қуйилиши жойлашган соҳаси бўйича тақсимот.

№	Жойлашуви	1-гурӯх (n=30)	2-гурӯх (n=4)	3-гурӯх (n=13)	Жами (n=47)
1	Пешона соҳа	7 (16,3%)	0 (0%)	3 (18,8%)	10 (15,1%)
2	Чакка соҳа	9 (20,9%)	1 (14,3%)	4 (25,0%)	14 (21,2%)
3	Тепа соҳа	5 (11,6%)	0 (0%)	2 (12,5%)	7 (10,6%)
4	Энса соҳа	3 (7,0%)	1 (14,3%)	1 (6,2%)	5 (7,6%)
5	Калла асос қисми	2 (4,7%)	1 (14,3%)	1 (6,2%)	4 (6,1%)
6	Диффуз қон қуйилиш	4 (9,3%)	1 (14,3%)	2 (12,5%)	7 (10,6%)

механик таъсир ёки туғруқ жараёнининг узок давом этиши билан боғлиқ. 2-группада (кесарча кесиш орқали туғилганлар) фақат 4 та ҳолат кузатилган бўлиб, уларнинг асосий қисми энса (14,3%), чакка (14,3%) ва калла асос қисми (14,3%) соҳаларида жойлашган. Пешона ва тепа соҳаларида қон қуйилиш ҳолатлари кузатилмаган. Бу кесарча кесиш жараёнида бола бошига тўғридан-тўғри босимнинг нисбатан кам бўлиши билан изоҳланади. 3-группада (вакуум ёки қискич ёрдамида туғилганлар) энг кўп қон қуйилиш ҳолатлари чакка (25,0%) ва пешона (18,8%) соҳаларида қайд этилган. Бундан ташқари, тепа (12,5%), диффуз (12,5%) ва калла асос қисми (6,2%)даги қон қуйилишлар ҳам аниқланган. Бу асбоблар ёрдам билан туғруқ пайтида бош мия пардалари ва тўқималарига бўлган кучли босим таъсирини акс эттиради.

Умуман олганда, чакка (21,2%) ва пешона (15,1%) соҳаларидаги қон қуйилишлар барча гуруҳларда энг кўп учраган. Бу соҳалар бош миянинг туғруқ вақтидаги ташқи таъсирларга энг сезгир қисмлари эканлигини кўрсатади. Калла асос қисмидаги (6,1%) ва диффуз қон қуйилишлар (10,6%) оғир механик жараёнлар билан боғлиқ бўлиб, улар кўпинча асбоблар туғруқлар вақтида кузатилади. Қон қуйилиш жойлашуви туғруқ усули билан яққол боғлиқ: табиий туғруқларда чекланган ва маҳаллий қон қуйилишлар кўп кузатилса, асбоблар ёрдам билан туғруқларда кенг тарқалган, кўп нуктали ва чуқур қон қуйилишлар устунлик қилади.

Гистологик текширувда мия юмшоқ пардаси ва бош мия катта ярим шарларини шикастланиб ўзаро контактда турган соҳаларида тез орада шаклланган иккиламчи алтерация оқибатида, кўп миқдорда детрит ва турли хил структуралардан иборат хужайравий компонентлар кам бўлган толасимон некротик ўчоқлар аниқланади. Оралиғида массив имбибицияланган эритроцитларни гемолизи ва гемосидеринли пигментлар, фагоцитар фаол бўлган макрофагларни кўп бўлиши, шу соҳада оралиқ шишлар ва иккиламчи инфекция тасъсирида ривожланган артерио веноз тўлақонлик, мия тўқимасининг шу соҳаларида мия шишига: перирцеллюляр ва периваскуляр шишлар, астроцитлар атрофида глиоз ўчоқлари, оралиқда толали тузилмаларини мукоид бўкиши, пирамидал хужайраларда массив яримойсион бўкиши, аниқланди.

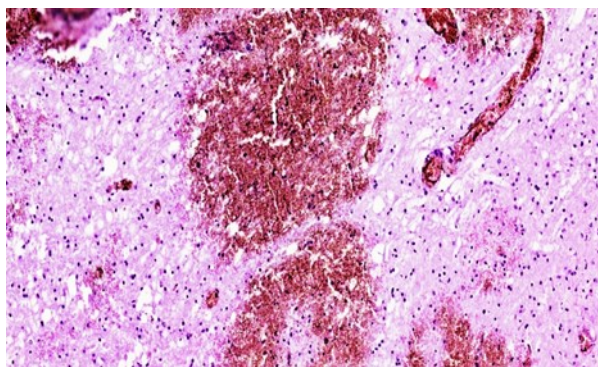
Кўриш майдонида, қутбли кўринишдаги дистрофик ва некробиотик жараёнлар кечаётганлигини англатади. Шу билан бирга, глиоз ўчоқлари бу- гипоксия юзага келганда, микроглиал ва макроглиал хужайраларни астроцитлар атрофида 3-8 тагачам кўпайиш ўчоқлари кўринишида фокусда шаклланганлиги айнан, гемодинамик бузилишлар орқали юзага келганлигини тасдиқлайди (Расм 1).

Бош мия тўқимасида шикастланишларга жавобан, пўстлоқ соҳасининг қаватлари ҳали тўлиқ шаклланмаганлиги, тўрсимон парда бутунлиги ва чегаралари ноаниқлиги, мултифокал гематома ўчоқларининг шаклланиши, кичик калибрли қон томирларида тўлақонлик, диапедез қон қуйилиши оқибатида, ривожланган гипоксияга жавобан қисқа муддатда, микроглиал хужайраларни астроцитлар атрофида кўпайиши билан давом этганлиги аниқланди.

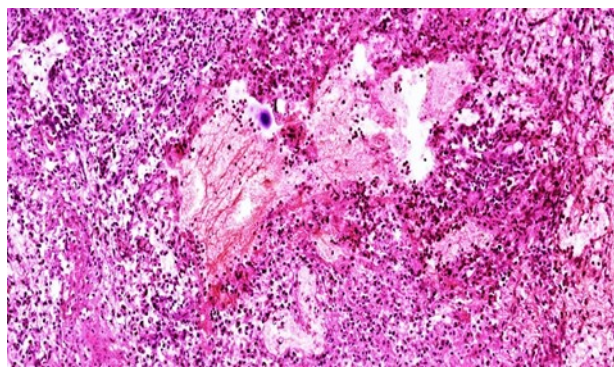
Иккиламчи инфекциялар қўшилган мия шикастланишларида, асосан лейкоцитар инфильтрация ва экссудация ўчоқлари айнан, шикастланган мия моддаси периметрида демаркацион соҳа кўринишида шаклланганлиги, яллиғланиш ўчоқлари асосан клиник морфологик жиҳатдан, менинго-энцефалит ташҳисини қўйишдан олдин чақалоқларни нобуд бўлиши, суд тиббий экспертиза бошқа ташҳис билан келган чақалоқларда аниқланади. Бу эса, суд тиббий текширувларда жараёни таногенез механизмини юзага келишида, бошқа касалликлар фонида яшириниб қолиши ва оғир асосратлар билан юзага келишида аниқланади.

Яллиғланиш фони билан кечган туғруқ травмаларида, бош мияда юзага келган иккиламчи яллиғланишларнинг морфологик хусусиятларидан бири, гемодинамик бузилишлар





1 расм. Бош мия травмаси билан туғилган 1 кунлик чақалоқ. Мия пўстлоқ қавати интрацеребрал қон қуйилиши ва мия тўқимаси гистеоархитектониаси кескин бузилган. Оралиқда массив интерстициал шишлар шаклланган. Майда калирли қон томирларда тўлақонлик ва периваскуляр диapedез қон қуйилишлар аниқланади. Астроцитлар атрофида глиоз ўчоқлари аниқланади. Оралиқда гемолиз ва гемосидерин пигментлари аниқланади. Бўёқ Гематоксилін эозин. Ўлчами 20x10.



2 расм. Бош мия травмаси билан туғилган 1 кунлик чақалоқ. Мия пўстлоқ қавати интрацеребрал қон қуйилиши марказида такомил топаётган кистоз бўшлиқ ва мия тўқимасини яланғочлашган сохалари аниқланади. Иккиламчи инфекцияларни қўшилиши ва массив лейкоцитар нейтрофил экссудатли ўчоқларнинг шаклланиши. Астроцитлар атрофида глиоз ўчоқлари аниқланади. Оралиқда гемолиз ва гемосидерин пигментлари аниқланади. Бўёқ Гематоксилін эозин. Ўлчами 20x10.

окибатида, айнан, шу соҳада ривожланган гипоксия мия тўқимасини тезкор лейкомаляцияси майда капилляр томирларда эритроцитар сладж феноменини юзага келиши, перицеллюляр шишларни юзага келиши, шикастланган сохаларда ривожланганлигини тасдиқлади.

Туғруқ пайтида бош мия жароҳатидан бевосита нобуд бўлган чақалоқлар миясининг патоморфологик жиҳатлари асосан, юқорида келтирилган ўзгаришларга монанд, равишда, мия оқ моддасини лейкомаляцияси, мия устунларида яққол ривожланган мия шиши, астроцитлар атрофида глиоз ўчоқларининг бўлиши билан характерланди. Бу эса, ўз навбатида, интрацеребрал жойлашган оролчалар кўринишидаги қон қуйилишлар, гематома ўчоқлари мултифокал кўринишида бўлиши, оқ модда микроглиал хужайраларни пролифератив фаол ўчоқларини шаклланиши билан характерланади.

**Муҳокама.** Туғруқ жараёнида кузатилган травматик ҳолатларнинг таҳлили шундан далолат бердики, морфологик ўзгаришлар тури ва оғирлик даражаси туғруқнинг механизми, чанок тузилиши ҳамда қўлланилган акушерлик усулларига бевосита боғлиқдир. Тор чанок орқали табиий туғруқларда кўпинча бош соҳасига нисбатан босим кучайиши ҳисобига тери ости ва суяк остидаги қон тўпланишлар устун бўлса, вакуум ва қисқич ёрдамидаги туғруқларда механик таъсирга хос шикастланишлар — терида қонталашлар ва чуқур гематомалар кўпроқ кузатилган.

Бош мия ичига қон қуйилишлар таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг жойлашуви ва оғирлик даражаси туғруқнинг турига мутаносиб. Ёндош ҳолатларда (*ventriculi laterales*) ва Варолиев кўприги даражасидаги қон қуйилишлар нисбатан кўп кузатилган бўлиб, улар кўпинча 3-гуруҳда — яъни механик таъсир кучли бўлган ҳолларда қайд этилган. Бу ҳолатлар оғир неврологик асоратлар билан кечиши мумкинлигини кўрсатади.

Морфологик жиҳатдан, интранатал даврдаги компрессион таъсир туфайли бош миянинг катта ярим шарлар пўстлоқ қаватида ва оқ моддада глиоз ўчоқлари, нейрон дистрофияси ва интерстициал шишлар шаклланиши кузатилди. Бу ўзгаришлар Volpe (2018) ва Laptook (2006) томонидан тавсифланган гипоксик-ишемик шикастланишларнинг морфологик белгилари билан тўлиқ мос келади. Улар ҳам гипоксия натижасида нейронларда вакуол дистрофияси ва микроглиоз жараёни кучайишини таъкидлайдилар [12; 9].

Қон томирлар даражасидаги ўзгаришлар — айниқса майда калибрли капиллярларнинг тўлақонлиги, рефлектор кенгайиши ва диapedез қон қуйилишларнинг шаклланиши — ҳам бошқа муаллифлар натижалари билан уйғун. Масалан, Govaert (2009) ва Kim (2022) ўз тадқиқотларида туғруқ жараёнидаги гипоксия ва босим таъсирида қон-томир ўтказувчанлиги ортиб, паренхимада кўп сонли микрогематомалар ҳосил бўлишини қайд этган [7; 8].

Клиник жиҳатдан бундай шикастланишлар нафас рефлексининг сусайиши, юрак фао-

лиятининг бузилиши ва узунчоқ миёдаги шиш билан кечиши мумкин. Perlman (2015) ва Bacha ва ҳаммуаллифлар (2025) томонидан ҳам ушбу патогенетик занжир тасдиқланган бўлиб, улар туғруқ жараёнидаги механик ва гипоксик омилларнинг биргаликда таъсири марказий асаб тизимининг ишемик-геморрагик шикастланишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатган [11; 3].

Шу тариқа, замонавий морфологик ва клиник маълумотлар туғруқ жараёнидаги механик таъсирларнинг бош миё тузилмаларида жадал ишемик-геморрагик ўзгаришлар ривожлантиришда муҳим ўрин ўйнашини исботлайди. Бу ҳолатни аниқлаш ва профилактика қилиш учун туғруқ жараёнини технологик назорат қилиш, инструментал аралашувларни чеклаш ва неонатал неврологик мониторингни кучайтириш тавсия этилади.

#### Хулоса:

1. Олиб борилган морфологик таҳлил натижалари туғруқ жараёнидаги механик таъсир даражаси билан бош миёдаги патологик ўзгаришлар ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликни аниқ кўрсатди. Босим ва компрессия кучайиши субдурал ва эпидурал қон қуйилишлар, глиоз ўчоқлари, нейрон дистрофияси ва интерстициал шишлар каби ишемик-геморрагик ўзгаришларнинг ривожланишига олиб келади. Бу ҳолат туғруқ жараёнидаги механик омилларнинг марказий асаб тизимига бўлган сезгир таъсирини тасдиқлайди.
2. Ушбу маълумотлар асосида туғруқ жараёнидаги механик таъсирни минимал даражада ушлаш, инструментал усулларни эҳтиёткорлик билан қўллаш ва неонатал морфологик мониторингни жорий этиш чақалоқлардаги гипоксик-ишемик шикастланишларнинг олдини олишда муҳим амалий аҳамиятга эга эканлиги қайд этилди.

#### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Михайлов А.В. Макро- и микроморфология внутричерепных гематом у новорождённых // Проблемы судебной медицины. - 2023. - №1. - С. 67–74.
2. Орлова Т.В., Михайлова С.А. Судебно-медицинские аспекты перинатальных травм // Судебно-медицинская экспертиза. - 2021. - №6. - С. 25–33.
3. Bacha B. et al. Optimal sizing of a hybrid microgrid system for a rural area of Algeria // ITEGAM-JETIA. – 2025. – Т. 11. – №. 52. – С. 9-21.
4. Beshada Zerfu W. Neonatal Subdural and Epidural Hemorrhage: Forensic Relevance in Birth Trauma // African Journal of Forensic Medicine. - 2024. - Vol. 5(1). - P. 12–19.
5. Chaturvedi A., Patel P., Kumar R. Birth-Related Head Injuries: Mechanisms, Imaging and Clinical Correlation // Journal of Perinatal Medicine. - 2018. - Vol. 46(5). - P. 543–556.
6. Collins K. A., Popek E. Birth injury: birth asphyxia and birth trauma // Academic forensic pathology. – 2018. – Т. 8. – №. 4. – С. 788-864.
7. Govaert S. Les discussions communautaires sous les gouvernements Verhofstadt III, Leterme et Van Rompuy // Courrier hebdomadaire du CRISP. – 2009. – Т. 20242025. – №. 19. – С. 5-64.
8. Kim Y. E. et al. Association between vaccination and acute myocardial infarction and ischemic stroke after COVID-19 infection // Jama. – 2022. – Т. 328. – №. 9. – С. 887-889.
9. Laptook A., Jackson G. L. Cold stress and hypoglycemia in the late preterm (“near-term”) infant: impact on nursery of admission // Seminars in perinatology. – WB Saunders, 2006. – Т. 30. – №. 1. – С. 24-27.
10. Novikova E.A., Кочергина О.И. Патоморфология внутричерепных кровоизлияний у новорождённых // Морфология человека. - 2018. - №4. - С. 112–119.
11. Perlman S. B. et al. Neural substrates of child irritability in typically developing and psychiatric populations // Developmental cognitive neuroscience. – 2015. – Т. 14. – С. 71-80.
12. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. - 6th ed. - Elsevier, 2018. - 1120 p.

# СУРУНКАЛИ ЮРАК ҚОН-ТОМИР ВА НАФАС ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ МАВЖУД ШАҲАРДА ЯШОВЧИ БЕМОРЛАРНИНГ ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКЛАРИНИ ЎРГАНИШ (САМАРҚАНД ВИЛОЯТИ МИСОЛИДА)

Ш. А. Хусинова<sup>1</sup>, Ж. А. Ризаев<sup>1</sup>, А. Г. Гадаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самарқанд давлат тиббиёт университети, Самарқанд,

<sup>2</sup>Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

**Таянч сўзлар:** юрак-қон томир касалликлари, соғлиқни сақлаш тизими, артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги, бронхиал астма, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, даволанишга бўлган мойиллик.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, система здравоохранения, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, приверженность к лечению.

**Key words:** cardiovascular diseases, healthcare system, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, adherence to treatment.

Мақолада Самарқанд вилояти мисолида шаҳар худудида яшовчи аҳолининг кўп учрайдиган юрак-қон томири ва нафас йўллари касалликлари бўйича даволанишга бўлган мойилликлари ўрганилган. Ушбу кўрсаткич жаҳонда кенг қўлланиладиган Мориски-Грин сўровномаси ёрдамида баҳоланди. Беморнинг даволанишга бўлган паст мойиллиги, кўрсатмаларга риоя қилмаслик сабаблари кўрсатилган. Улар шифокор ва бемор ўртасидаги муносабатларнинг етарли эмаслиги билан бевосита боғлиқ. Сурункали касалликларни самарали бошқариш нафақат тиббий муолажалар сифатини оширишни, балки беморларнинг даволаниш жараёнида фаол иштирокини ҳам талаб қилади. Шу сабабли ушбу йўналишдаги ҳаракатларни амалий тиббиётга замонавий технологияларни интеграциясини жадаллаштириш мақсадга мувофиқ.

## ИЗУЧЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДАХ (НА ПРИМЕРЕ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ)

Ш. А. Хусинова<sup>1</sup>, Ж. А. Ризаев<sup>1</sup>, А. Г. Гадаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд,

<sup>2</sup>Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

В статье на примере Самаркандской области изучена приверженность городского населения к лечению наиболее распространенных сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Этот показатель оценивался с помощью широко используемого в мире опросника Мориски-Грина. Выявлены низкая приверженность пациентов к лечению и причины несоблюдения назначений. Они напрямую связаны с недостаточным взаимодействием между врачом и пациентом. Эффективное управление хроническими заболеваниями требует не только повышения качества медицинских процедур, но и активного участия пациентов в процессе лечения. Поэтому целесообразно ускорить интеграцию современных технологий в практическую медицину в этом направлении.

## STUDYING THE ADHERENCE TO TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART-VASCULAR AND RESPIRATORY DISEASES LIVING IN CITIES (IN THE EXAMPLE OF SAMARKAND REGION)

Sh. A. Khusinova<sup>1</sup>, J. A. Rizaev<sup>1</sup>, A. G. Gadayev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samarkand state medical university, Samarkand,

<sup>2</sup>Tashkent state medical university, Tashkent, Uzbekistan

The article examines the city's population's commitment to treating the most common cardiovascular and respiratory diseases using Samarkand region as an example. This indicator was assessed using the Morisky-Green questionnaire, widely used in the world. Patients' low adherence to treatment and reasons for non-compliance with prescriptions were identified. They are directly related to the insufficient interaction between the doctor and the patient. Effective management of chronic diseases requires not only improving the quality of medical procedures but also the active participation of patients in the treatment process. Therefore, it is advisable to accelerate the integration of modern technologies into practical medicine in this area.

**Қириш:** Сурункали касалликларни салбий оқибатлар билан якунланишининг кўп сонли сабаблари орасида беморларни даволанишга бўлган мойилликлари ва шифокорлар томонидан уларга мавжуд касалликни умум қабул қилинган стандарт, самараси исботланган дориларни буюришлари билан боғлиқ. Уларнинг кейингиси тўғрисида мунтазам кўп сонли тадқиқотлар ўтказиб, унинг натижалари илмий журналларда ва интернет тармоқларида мунтазам муҳокама қилиб борилади. Лекин беморларни даволанишга мойилликларига бағишланган тадқиқотлар жуда кам ва республикамиздаги тиббиётга бағишланган илмий манбаларда деярли учрамайди.



Жаҳон соғлиқни сақлаш экспертлари тавсияларига кўра даволашга мойиллик деганда «беморларни шифокор томонидан буюрилган дориларни мунтазам, керакли дозалар ва ораликларда қабул қилишлари» назарда тутилади. Унинг самарадорлигини ошириш беморлар саломатликларига у ёки бу алоҳида тиббий муолажаларни такомиллаштиришдан кўра кўпроқ самара бериши кўрсатилган. Даволанишга мойиллик – бу мураккаб жараён ҳисобланиб, катор ўзаро таъсир қилувчи, шу жумладан, бемор-шифокор муносабатлари, соғлиқни сақлаш тизими, дорилар билан ўтказилган муолажалар, мавжуд касалликни кечиш хусусиятлари, ҳамда ижтимоий-иқтисодий омилларга боғлиқ [7].

Ушбу муаммонинг муҳим аҳамиятга эга эканлиги илк марта Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан 2003-йилда эълон қилинган бўлиб, ривожланган мамлакатларда сурункали касалликларга чалинган беморларни узоқ муддатли даволанишга мойилликлари ўртача 50%, ривожланаётган мамлакатларда эса бундан ҳам камлиги кўрсатилган [1].

Шифокор тавсияларини бажаришга бўлган мойиллик муаммолари тиббиётнинг илк даврларидан маълум бўлган ва унинг отаси Гиппократ томонидан кўрсатилган. Кейинроқ буюк бобокалонимиз Абу Али ибн Сино асарларида ҳам беморлар табиб тавсияларини аниқ бажаришлари муҳим аҳамиятга эга эканлиги қайд этилган.

Лекин беморларни даволанишга мойилликлари ва унга таъсир қилувчи омилларни илмий нуқтаи назардан ёндошиб ўргана бошланганлигига ҳамда унга бағишланган мақола эълон қилинганга ярим асрдан кўпроқ вақт ўтди. Ундан кейинги даврда ушбу муаммога бағишланган илмий тадқиқотлар сони тобора ошиб бормоқда.

Ҳозирги вақтда шифокор тавсияларига амал қилмаслик ёки уни қоникарли бажармаслик барча касалликлар учун ўз исботини топган хавф омили ҳисобланади. Чунки бундай ҳолат муолажалар самарадорлигини камайтиради, унга кетадиган харажатларни кўпайтиради, турли хил асоратлар юзага келиш эҳтимолини оширади, касаллик оқибатига ва ҳаёт давомийлигига салбий таъсир кўрсатади [1,3]. Айниқса узоқ муддат кечадиган, баъзан бир умр давога муҳтож сурункали касалликларга чалинган беморлар учун бу муаммо муҳим аҳамиятга эга [1,5,6].

Шу ўринда ўтказилган кўп сонли илмий ишларда даволанишга мойилликни катор ўзига хос хусусиятлари мавжудлиги кўрсатилган. Авваламбор уни ифодалашда турли хил иборалардан фойдаланилиши аниқланди ва бу унинг муҳим аҳамиятга эканлигини кўрсатади [9]. Иккинчидан, унга турли хил омиллар таъсир қилиши ва бу ҳолат муаммони ҳал қилишни мураккаблаштирилиштиради. Шу билан бир қаторда ҳозирга қадар уни аниқлашни «олтин усули», яъни мойилликни оширишнинг универсал стратегияси яратилмаган.

Беморларни даволанишга мойилликларини ўрганишга бағишланган илмий ишларда «compliance» (инглиз тилиданг таржимаси мувофиқлик) атамасидан фойдаланилган ва лекин ҳозир ушбу ибора тобора камроқ ишлатилади. Кейинроқ «врач-бемор» моделида «concordance» (инглиз тилидан таржимада келишиш ёки келишувчанлик) атамасидан фойдаланилган. Ҳозирги вақтда юқоридаги ҳар иккала атамани сиқиб чиқарган «adherence» (инглиз тилидан таржимаси мойиллик) сўзидан фойдаланилади. Шифокор томонидан тавсия этилган муолажалар давомийлигини ифодалаш даражасини кўрсатиш учун «persistence» (инглизчадан таржимаси қатъиятлик) ибораси ишлатилади [2].

Юқоридагилар билан бир қаторда врач тавсияларини онгли равишда бажармаслик, беморни шифокор тавсияларини бажаришга тайёрлиги ёки врач қабулига боришдан олдин уларни бажариши ва бошқалар [3,4,5].

Даволанишга мойилликларни ташхислашни ҳозирга қадар юқорида такидлаганимиздек «олтин стандарти» мавжуд эмас. Тавсия этилган усулларнинг бирортаси ҳам мутлақ ишончли эмас. Улар шартли равишда бевосита ва билвосита турларга ажратилади. Бевоситасига турли биологик ажралмаларда (қон, сўлак, пешоб ва бошқалар) тавсия этилган препаратлар ва уларни метаболитларининг концентрациясини аниқлаш киради. Лекин бевосита усуллар мураккаб, кунлик амалиётда қўллаш учун қимматбаҳо, ундан ташқари этик-юридик ҳолатлар билан боғлиқ бўлиб текшириш учун бемор розилиги керак. Шу сабабли, улар илмий тадқиқот кузатувларда бемор розилиги олингандан кейин амалга оширилади. Даволанишга мойилликни билвосита турларига беморни анкета сўровномасини тўлдиришлари, уларни кундалик ўз-ўзларини назорат қилиш дафтари



ёрдамида, фойдаланилган дориларни ёки ёзилган ва сотилган дориларни санаш, турли хил физиологик маркерларни баҳолаш, препарат кутисига электрон чиплар ўрнатиш, ошқозонда фаоллашадиган микросенсорлардан фойдаланиш киради. Сўнгги усуллар объектив бўлса ҳам таннари жуда баланд. Шу сабабли кундалик амалиётда қўллаш имконияти чегараланган [9].

Ҳозир амалиётда Мориски-Грин сўровномаси, Мориски даволанишга мойилликни баҳолаш сўровномаси, Мартин-Бауарте-Грин сўровномаси ва бошқалардан фойдаланилади. Уларнинг ҳар бири ўзига хос камчиликлар ва устунликларга эга [8].

Артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги ва улар билан боғлиқ сурункали юрак етишмовчилиги ҳамда нафас аъзолари хасталиклари, жумладан, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, бронхиал астма бутун жаҳонда, шу жумладан, Республикамизда ҳам кенг тарқалган патологик ҳолатлар ҳисобланади. Афсуски, ушбу касалликларда беморларнинг даволанишга бўлган мойилликлари, уни пастлигига олиб келувчи сабаблар бирламчи тизим шифокорлари томонидан қайд этилган хасталикларда самараси исботланган стандарт даволаш усулларига амал қилиш даражаси ўрганилмаган. Шу сабабли ушбу муаммоларни ҳал қилишга бағишланган тадқиқотлар долзарб ҳисобланади.

**Тадқиқот мақсади:** Самарқанд шаҳридаги бирламчи тиббий санитария ёрдами тиббиёт муассасалари шароитида кенг тарқалган сурункали касалликларга чалинган беморларнинг даволанишга мойилликларини ўрганиш.

**Тадқиқот материали ва услублари:** Тадқиқотимизга Самарқанд шаҳрида истиқомат қилувчи гипертония касаллиги (ГК), юрак ишемик касаллиги (ЮИК), сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ), бронхиал астма (БА), ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) аниқланган 994 нафар беморни жалб этдик. Уларнинг ўртача ёши  $57,4 \pm 4,3$  ёш, бўлиб 415 нафар эркак ва 579 нафар аёллардан иборат бўлди. Шундан гипертония касаллиги 201, юрак ишемик касаллиги 192, сурункали юрак етишмовчилиги 192, бронхиал астма 209, ўпканинг обструктив касаллиги мавжуд 200 нафар беморлар кузатувга олинди. Илмий ишда олдимизга қўйилган мақсад ва вазифаларга мос равишда бирламчи тиббий санитария ёрдами тиббиёт муассасалари шароитида кенг тарқалган сурункали касалликларга чалинган беморларнинг даволанишга мойилликлари Мариоски-Грин сўровномаси (MMAS-8) ёрдамида баҳоланди. Қуйидаги 1-жадвалда жаҳонда кенг қўллаш тасия этилган ва умумтан олинган Мариоски-Грин сўровномаси келтирилган.

**Тадқиқот натижаларининг таҳлили.** Сурункали касалликларда умумқабул қилинган ва тавсия этилган муолажаларни беморлар томонидан тўлиғича қабул қилинмаслиги, яъни даволанишга бўлган мойилликнинг пастлиги ёки уларни шифокорлар томонидан стандартлар бўйича буюрилмаслиги ҳозирги вақтда тиббиётнинг муҳим муаммоларидан

1 жадвал.

Беморларни даволанишга мойиллигини аниқлаш учун қўлланиладиган  
Мориски-Грин сўровномаси.

№	Саволлар	Жавоб, балл	
		Ҳа	Йўқ
1	Сиз дори воситаларини қабул қилишни унутган ҳолатлар бўладими?	0	1
2	Сўнгги 2 ҳафта ичида сиз дори воситаларини қабул қилмаган кунлар бўлди?	0	1
3	Мабодо навбатдаги дори воситасини қабул қилгандан сўнг ўзингизни ёмон сезсангиз, врач билан келишмасдан дори дозасини камайтирган ёки умуман қабул қилмаган ҳолатлар бўладими?	0	1
4	Агар уйдан узоқ муддат сафарга кетсангиз, қабул қилаётган дорингизни ўзингиз билан олишни унутган ҳолатлар бўладими?	0	1
5	Тавсия этилган дориларни кеча қабул қилмадингизми?	0	1
6	Мабодо ўзингизни яхши сезсангиз ёки таҳлиллар (анализлар) натижалари ижобий бўлса, дори воситасини қабул қилмаган ҳолатлар бўладими?	0	1
7	Шифокор тавсия этган схемада дори воситаларини қабул қилиш сиз учун мураккабми?	0	1
8	Тавсия этилган дориларни ўз вақтида қабул қилиш тез-тез мураккаблик туғдирадими? 0 балл – доимо, 1 балл – деярли доимо, 2 балл – баъзан, 3 балл – камдан-кам, 4 балл – ҳеч қачон.	0-4	

Изоҳ: 8 балл = юқори мойиллик, 6–7 балл = ўртача мойиллик, <6 балл = паст мойиллик

бири ҳисобланади. Ушбу халқанинг барча бўғимларининг бузилишини катта аҳамиятга эғалигини инобатга олиб шаҳар ҳудудида яшовчи беморларнинг даволанишга бўлган мойилликларини Мориски Грин сўровномаси ёрдамида солиштирма ўргандик ва олинган натижалар 1 расмда келтирилган.

Расмда келтирилганидек, гипертония касаллиги мавжуд беморларда ўтказилган сўровнома натижаларига кўра шаҳар аҳолиси орасида даволанишга бўлган мойиллик  $6.0 \pm 0.26$ , юрак ишемик касаллигида  $6.2 \pm 0.4$ , сурункали юрак етишмовчилигида  $6.0 \pm 0.25$ , бронхиал астмада  $6.6 \pm 0.3$ , ўпканинг сурункали обструктив касаллигида  $6.4 \pm 0.3$  баллга тенг бўлди.

Ўтказилган сўровномада Самарқанд шаҳрида юрак қон-томир касалликларига чалинган беморларни даволанишга бўлган мойилликлари ўрта даражада эканлиги аниқланди. Шу ўринда шаҳарда яшовчи аҳоли орасида сўровнома натижалари бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда нисбатан юқори даражада эканлигини алоҳида такидлаш лозим.

Маълумки, даволанишга бўлган мойилликга қатор ташки, ички, бошқариб бўладиган ва бошқариб бўлмайдиган омиллар таъсир кўрсатади. Уларни ўрганиш ва бартараф этиш муҳим амалий аҳамиятга эга. Ушбу нуқтаи назардан кузатувда бўлган барча беморларни даволанишга бўлган мойилликларига таъсир этувчи баъзи омилларни яъни овқатланиш тартиби, зарарли одатлари ҳамда хавф омилларини солиштирма ўргандик.

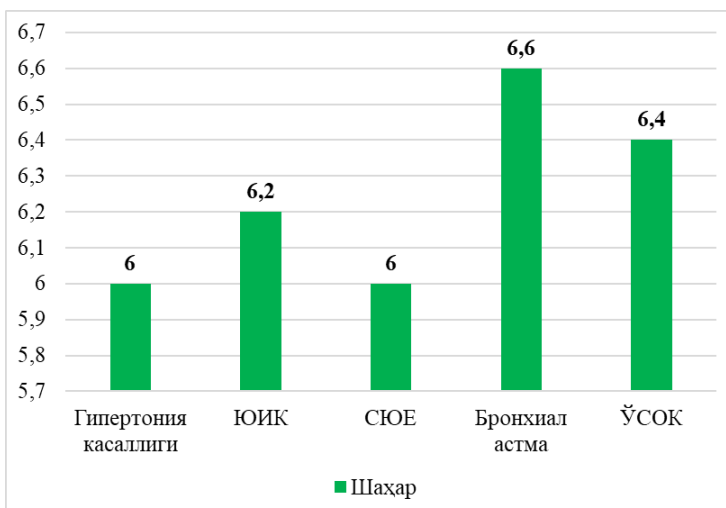
Шаҳарда истиқомат қилувчи аҳолининг кунлик овқат рационидида ўртача кунлик мева ва сабзавотлар истеъмолини ўргандик. Олинган натижалар 2-расмда келтирилган.

Расмда келтирилганидек, кунлик мева-сабзавот истеъмоли гипертония касаллигида  $295,7 \pm 31.5$  г, юрак ишемик касаллигида  $287,8 \pm 32.4$  г, сурункали юрак етишмовчилигида  $295,8 \pm 23.5$  г, бронхиал астмада  $231,3 \pm 32.6$  г ва ўпканинг сурункали обструктив касаллигида  $284,0 \pm 31.8$  г га тенг бўлди ҳамда улар орасида ишончли фарқ ( $p > 0.05$ ) аниқланмади.

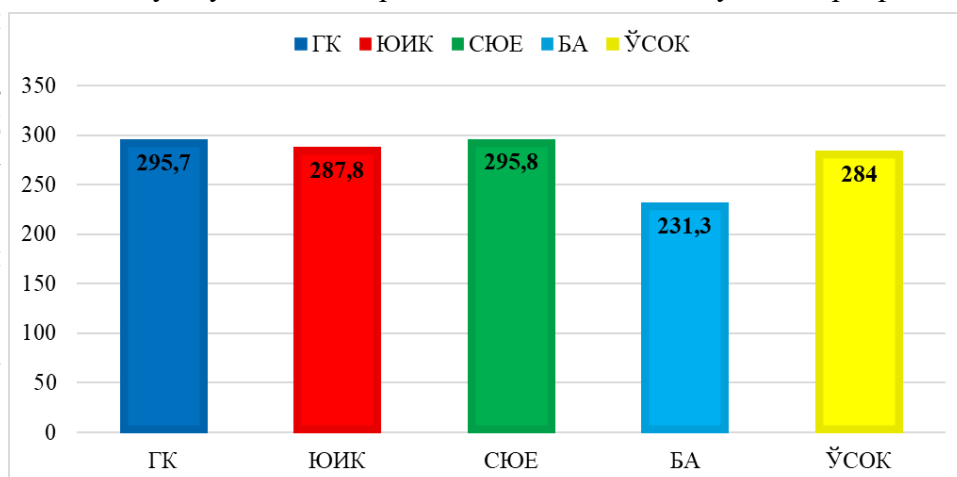
Шунингдек, шаҳар аҳолиснинг овқатланиш тартибига риоя қилиш ёки қилмаслиги ўрганилди ва олинган натижалар 3- расмда келтирилган.

Расмда келтирилганидек, кузатувдаги гипертония касаллиги мавжуд беморларнинг

111 (55%) нафари мунтазам ва 90 (45%) нафари тартибсиз овқатланиши қайд этилди. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларнинг 143 (74.5%) нафари рационал овқатланса, 49 (25.5%) нафарининг тартибсиз овқатланиши аниқланди. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланганларнинг 146 (76%) нафари мунтазам ва 46 (34%)

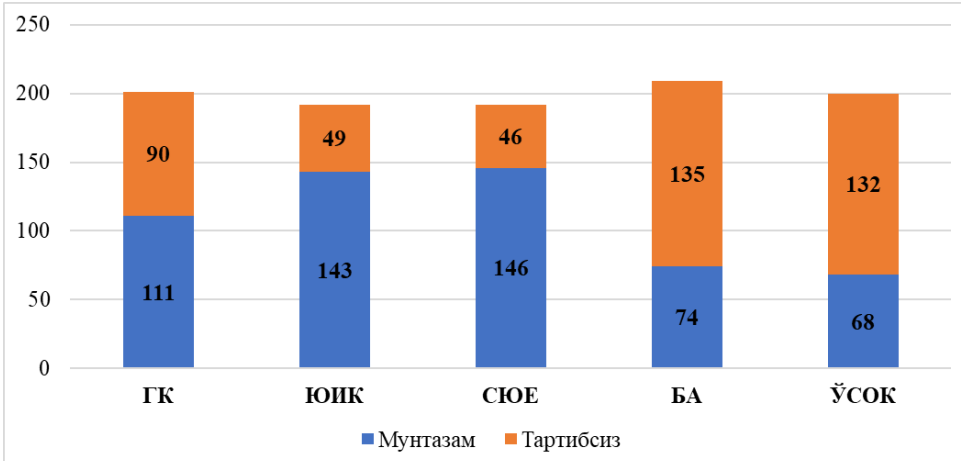


1 расм. Кузатувдаги беморларда Мориски Грин сўровномаси ёрдамида аниқланган даволанишга мойиллик кўрсаткичлари (балл).



2 расм. Шаҳарда яшовчи кўп учрайдиган юрак қон-томир ва нафас тизими касалликлари аниқланган беморларда кунлик ўртача мева-сабзавот истеъмоли кўрсаткичлари (г).

нафари тартибсиз  
овқатланиши маълум  
бўлди. Бронхиал  
астма ва ўпканинг  
сурункали  
обструктив  
касаллиги мавжуд  
беморларда аксинча  
овқатланиш  
тартибига риоя  
қилинмайдиганлар  
нисбати юқорилиги  
қайд этилди.  
Бронхиал астма  
кузатилганларнинг 74  
(35.4%) нафари  
мунтазам ва 135



3 расм. Шаҳарда яшовчи кўп учрайдиган юрак қон-томир ва нафас тизими касалликлари аниқланган беморларда овқатланиш тартиби кўрсаткичлари (мутлақ сонларда, n=994).

(64.6%) нафари тартибсиз овқатланиши кузатилди. Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги аниқланганларда эса мос равишда 68 (34%) ва 132 (36%) га тенг бўлди. Бу шаҳар аҳолиси орасида юрак қон томир тизими касалликлари мавжу беморларнинг овқатланиш тартибига ( $\chi^2=109.97$ ,  $p<0.001$ ) риоя қилишларини кўрсатди.

Кузатувимиздаги шаҳарда яшовчи беморларда мавжуд зарарли одатларни ҳам солиштирма ўргандик ва у қуйидаги 4-расмда келтирилган.

Гипертония касаллиги мавжуд 201 беморларнинг 34 (17%) нафари алкоголь суистеъмол қилиши, 27 (13.5%) та кузатувдагилар сигарет ва 30 (15%) нафари носвой чекиши қайд этилди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ қайд этилмади.

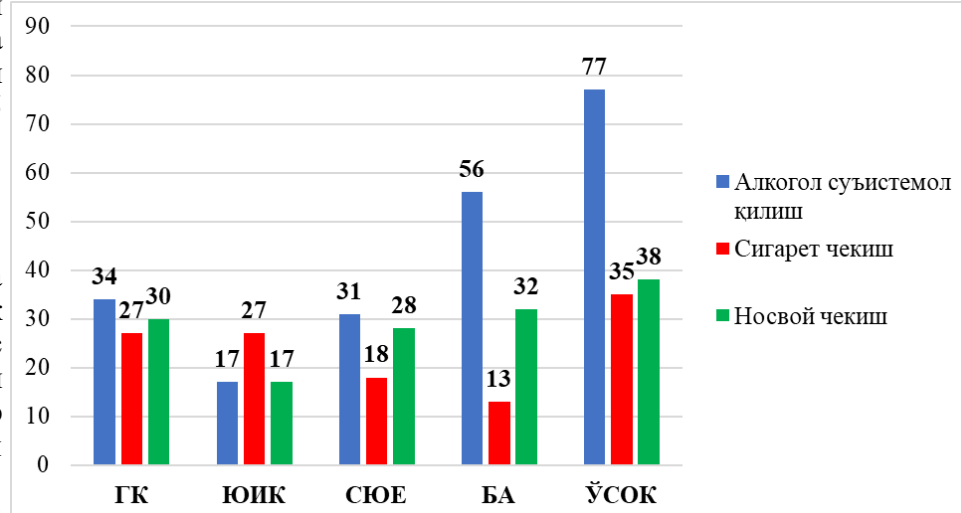
Юрак ишемик касаллиги аниқланган 192 нафар кузатувдагиларнинг орасида алкоголь истеъмол қилувчилар, сигарет ва нос чекувчилар мос равишда 17 (9%), 27 (14%) ҳамда 17 (9%) га тенг бўлди. Сурункали юрак етишмовчилиги равожланган 192 беморларда ушбу кўрсаткичлар мос равишда 31 (16%), 18 (9%) ва 28 (14.5%) нафар беморларда кузатилди ҳамда фарқлар ишончли бўлмади.

Бронхиал астма мавжуд текширувга жалб қилинган 209 нафар бемордан алкоголь суистеъмол қилувчилар 56 (26.8%), сигарет ва нос чекувчилар мос равишда 13 (6.2%) ва 48 (23%) га тенг бўлди. 200 нафар ўпканинг сурункали обструктив касаллиги мавжуд беморларда бу кўрсаткичлар мос равишда 77 (33.5%), 35 (17.5%) ва 54 (27%) га тенг бўлди. Ушбу гуруҳда алкоголь суистеъмол қилувчилар ишончли кўп эканлиги аниқланди.

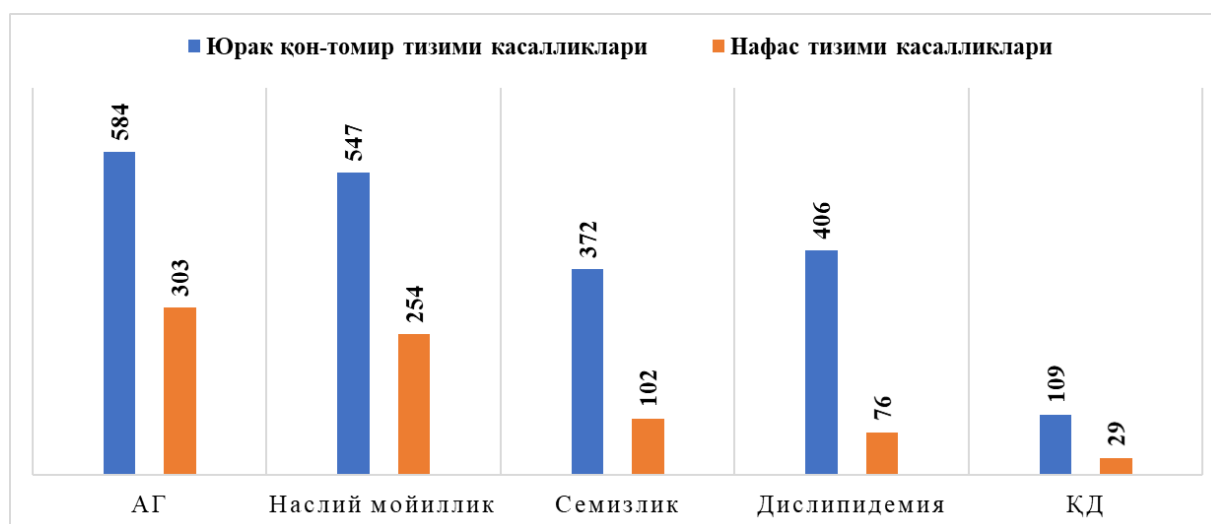
Кузатувдаги шаҳарда яшовчи беморларда ҳам зарарли одатлар билан бир қаторда

бошқа хавф омиллари ҳам солиштирма ўрганилди ва олинган натижалар қуйидаги 5-расмда келтирилган.

Хавф омилларининг тарқалишини ўрганиш кузатувга олинган барча юрак қон-томир ва нафас тизими касалликлари мавжуд беморлар учун умумий солиштирма ўрганилди. Унга кўра уларнинг 584 (99.0%) нафарида артериал



4 расм. Шаҳарда яшовчи кўп учрайдиган юрак қон-томир ва нафас тизими касалликлари аниқланган беморларда зарарли одатларнинг тарқалиши (мутлақ сонларда, n=994).



5 расм. Шаҳарда яшовчи кўп учрайдиган юрак қон-томир ва нафас тизими касалликлари аниқланган беморларда хавф омилларининг тарқалиши (мутлақ сонларда,  $n=994$ ).

гипертензия, 547 (93.5%) беморда наслий мойиллик, 372 (63.5%) кузатувдагиларда семизлик, 406 (69.4%) кишида дислипидемия ва 109 (18.6%) нафарда қандли диабет аниқланди. Нафас тизими аъзолари касалликлари аниқланган беморларда юқоридаги хавф омиллари мос равишда 252 (61.6%), 257 (62.8%), 107 (26%), 154 (37.6%) ва 37 (9%) нафар беморларда кузатилди.

Тадқиқот натижалари муҳокамаси. Олинган натижалар шаҳарда кунлик мева-сабзавот истемоли ўртача меъёрий кўрсаткичдан (400г) гипертония касаллигида 104.3 (26%) г, юрак ишемик касаллигида 112.2 (28%) г, сурункали юрак етишмовчилигида 104.2 (26%) г, бронхиал астмада 168.7 (42%) ва ўпканинг сурункали обструктив касаллигида 116 (29%) г га паст эканлигини кўрсатди. Икки тизим касалликлари ўзаро солиштирилганда юрак қон-томир тизими хасталиклари аниқланганларда мева ва сабзавот истемоли бирмунча юқори эканлиги ( $X^2=17.9$ ,  $p<0.001$ ) кузатилди. Лекин барча кузатувдагиларда мева-сабзавот истемоли жаҳонда умумқабул қилинган меъёрий кўрсаткичлардан паст эканлигини алоҳида таъкидлаш лозим. Ўтказилган таҳлил шаҳар аҳолисида нафас тизими касаллигига чалинган беморлар орасида биринчи гуруҳга нисбатан алкоголь суъистемол қилувчилар ( $X^2=74.53$ ,  $p<0.001$ ) ва нос чекувчиларнинг ( $X^2=4.84$ ,  $p<0.05$ ) ишончли кўп эканлигини кўрсатди. Шунингдек, шаҳарда хавф омиллари орасида артериал гипертензия, наслий мойиллик ва дислипидемия етакчи ўрин тутуши аниқланди.

**Хулоса.** Шаҳар шароитида яшовчи беморларда Мориски Грин сўровномаси ёрдамида аниқланган даволанишга бўлган мойиллик ўрта даражада эканлигини кўрсатди. Шунингдек, кузатувдаги барча гуруҳ беморларда мева-сабзавотлар истемоли жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан тавсия этилган кўрсаткичлардан ўртача 30% г камлиги ва уларнинг 54,5 % рационал овқатланиш тартибига амал қилмасликлари қайд этилди. Беморларнинг 21.6% спиртли ичимликни қабул қилишни суъистемол қилганлар, 12 % сигарет ва 14.5% носвой чекганлар. Хавф омиллари таҳлил қилинганда кузатувдагиларнинг, 94 % да юрак қон томир ва 63.5 % да кўп учрайдиган нафас тизими касалликларига наслий мойиллик мавжудлиги аниқланди. Олинган натижалар нафақат бирламчи тизим шифокорлари балки барча тиббиёт ходимлари томонидан аҳоли орасида тушунтириш ишларини янада кучайтиришлари ва бунда оммавий ахборот воситаларидан кенг фойдаланишлари лозим.

#### Фойдаланилган адабиётлар:

1. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a metaanalysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34: 2940-8.
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. Value in Health, 2008, 11(1): 44-7.



3. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
4. Levina IL. On the term “adherence (to) treatment”. *Bulletin of the Kuzbass scientific centre*. 2013; 17: 51-3.
5. Pruijm M, Schneider M-P, Burnier M. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension. *ESH scientific letter*, 2010; 11 (7) available at [www.viamedical.pl](http://www.viamedical.pl).
6. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Service Research*, 2007; 7: 55.
7. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003; 211 pp.
8. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы и ответы. Сушинский В.Э. *Медицинские Новости* №3 2020. 36-39 с.
9. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017; 16(1) 91-95 с.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ****З. М. Юнусова, Г. З. Шодикулова, Д. Р. Худоярова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, клиника, лаборатория, развитие дезорганизации соединительной ткани.

**Tayanch soʻzlar:** biriktiruvchi toʻqimaning differensiallashmagan displaziyasi, homiladorlik, klinika, laboratoriya, biriktiruvchi toʻqima dezorganizatsiyasining rivojlanishi.

**Key words:** undifferentiated connective tissue dysplasia, pregnancy, clinic, laboratory, development of connective tissue disorganisation.

Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани представляет собой особую клинико-патогенетическую ситуацию, характеризующуюся сочетанным влиянием конституционально обусловленных нарушений структуры и функций соединительной ткани и физиологических перестроек, возникающих в гестационном периоде. Изучение клинического течения беременности у данной категории пациенток в совокупности с оценкой биохимических маркеров соединительнотканного метаболизма позволяет более глубоко понять патогенетические механизмы осложнений и определить направления оптимизации тактики ведения.

**BIRIKTIRUVCHI TOʻQIMANING DIFFERENTIALASHMAGAN DISPLAZIYASI FONIDA HOMILADORLIKNING KLINIK-LABORATOR XUSUSIYATLARI****Z. M. Yunusova, G. Z. Shodikulova, D. R. Xudoyarova**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Biriktiruvchi toʻqimaning differensiallashmagan displaziyasi boʻlgan ayollarda homiladorlik oʻziga xos klinik-patogenetik vaziyat boʻlib, konstitutsiya bilan bogʻliq boʻlgan biriktiruvchi toʻqima tuzilishi va funksiyalarining buzilishi hamda homiladorlik davrida yuzaga keladigan fiziologik oʻzgarishlarning birgalikdagi taʼsiri bilan tavsiflanadi. Ushbu toifadagi bemorlarda homiladorlikning klinik kechishini biriktiruvchi toʻqima metabolizmining biokimyoviy markerlarini baholash bilan birgalikda oʻrganish asoratlarning patogenetik mexanizmlarini chuqurroq tushunish hamda olib borish taktikalarini optimallashtirish yoʻnalishlarini aniqlash imkonini beradi.

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF PREGNANCY AGAINST THE BACKGROUND OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA****Z. M. Yunusova, G. Z. Shodikulova, D. R. Khudoyarova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia is a special clinical and pathogenetic situation characterized by the combined influence of constitutionally determined disorders of the structure and functions of connective tissue and physiological changes occurring during the gestational period. The study of the clinical course of pregnancy in this category of patients, combined with the assessment of biochemical markers of connective tissue metabolism, allows for a deeper understanding of the pathogenetic mechanisms of complications and determines the directions for optimizing management tactics.

**Введение:** НДСТ представляет собой одну из наиболее актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. По определению Т.И. Кадуриной [7], НДСТ — это генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, вследствие мутаций генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, эластина и других белков, что приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях.

Актуальность изучения НДСТ обусловлена её высокой распространённостью в популяции, составляющей по данным различных авторов от 13% до 85,4% [5]. Столь значительные колебания показателей распространённости связаны с отсутствием единых диагностических критериев и различными подходами к выделению фенотипических маркеров заболевания. Особую значимость проблема приобретает в связи с тем, что НДСТ поражает преимущественно лиц молодого возраста, включая женщин репродуктивного периода [4; 11]. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост интереса к изучению НДСТ со стороны различных медицинских специальностей. Это связано с накоплением данных о роли соединительнотканной дисплазии в патогенезе многих заболеваний, ранее рассматривавшихся как самостоятельные нозологические формы [6; 13]. Особое внимание уделяется изучению влияния НДСТ на течение беременности и родов, что обусловлено физиологической значимостью соединительной ткани для процессов гестации [10].

Беременность представляет собой уникальное физиологическое состояние, сопровождающееся масштабными изменениями в организме женщины, многие из которых непосредственно связаны с ремоделированием соединительной ткани [3]. Структурно-функциональные дефекты соединительной ткани при НДСТ могут существенно влиять на процессы адаптации к беременности и приводить к развитию различных осложнений [8]. Одним из ключевых процессов, происходящих во время беременности, является ремоделирование соединительной ткани матки [12]. Под влиянием гормональных факторов происходит значительное увеличение синтеза коллагена, изменение его типового состава, организация новых структур [2]. При НДСТ данные процессы могут быть нарушены, что предрасполагает к развитию истмико-цервикальной недостаточности, угрозы прерывания беременности [1].

Таким образом, патогенетические механизмы влияния НДСТ на гестационный процесс обусловлены нарушениями структуры и функции соединительной ткани, затрагивающими все органы и системы организма. Комплексные нарушения метаболизма коллагена, гликозаминогликанов, микроэлементного обмена создают предпосылки для развития различных акушерских осложнений. Современные диагностические подходы позволяют своевременно выявлять пациенток с НДСТ и оценивать риск развития осложнений, однако необходимо дальнейшее совершенствование методов диагностики, что и послужило целью настоящего исследования.

**Цель исследования:** установить клиническо-метаболические особенности беременности на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

**Материалы и методы исследования:** исследование проведено на базе акушерско-гинекологических отделений и женских консультаций Самаркандского государственного медицинского университета в период с 2023 по 2025 годы. Под наблюдением находилось 213 беременных женщин, разделённых на две группы в зависимости от наличия признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). I группа - 93 пациентки с диагностированной НДСТ. Диагноз устанавливался на основании совокупности клинико-анамнестических данных и фенотипических признаков. II группа — 120 практически здоровых беременных женщин без клинических и лабораторных признаков НДСТ, сопоставимых по возрасту и сроку гестации с основной группой.

Возраст обследованных варьировал от 18 до 39 лет, средний возраст в I группе составил  $28,1 \pm 4,9$  года, во II группе —  $27,6 \pm 4,7$  года ( $p > 0,05$ ). Пациентки обеих групп были сопоставимы по основным социально-демографическим показателям (уровень образования, социальный статус, семейное положение). Большинство обследованных находилось во втором триместре беременности (18–24 недели), что соответствовало срокам проведения стандартных скрининговых обследований.

Для постановки диагноза недифференцированной дисплазии соединительной ткани использовались международные и отечественные классификации. Лабораторно-инструментальная часть диагностики включала определение биохимических маркеров метаболизма коллагена (оксипролин), а также показатели минерального обмена ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ). Обязательным этапом являлось исключение дифференцированных наследственных коллагенопатий, таких как синдромы Марфана, Элерса–Данлоса, несовершенный остеогенез и другие.

**Статистические методы.** Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для анализа данных применялись пакеты прикладных программ SPSS Statistics 26.0 (IBM, США), а также табличный процессор Microsoft Excel 2019.

**Результаты исследования:** Анализ частоты и структуры осложнений беременности на фоне НДСТ, а также их взаимосвязь с выраженностью клинических проявлений заболевания позволяют глубже понять особенности патогенеза и определить ключевые направления профилактики и ведения данной категории пациенток.

Представленные данные демонстрируют (таблица 1), что течение беременности у пациенток с НДСТ сопровождается значимо более высокой частотой акушерских осложнений по сравнению с женщинами контрольной группы. Так, истмико-цервикальная недостаточность регистрировалась у 21,5% пациенток I группы, что в 12,6 раза чаще, чем во

Таблица 1.

Сравнительная характеристика акушерских осложнений у пациенток исследуемых групп.

Показатель	I группа (n=93)		II группа (n=120)		$\chi^2$	P	ОШ
	абс.	%	абс.	%			
Истмико-цервикальная недостаточность	20	21,5	2	1,7	22,26	<0,001	16,16
Угроза прерывания беременности	30	32,3	18	15,0	8,94	<0,01	2,70
Преждевременный разрыв плодных оболочек	15	16,1	3	2,5	12,58	<0,001	7,50
Преждевременные роды	25	26,9	4	3,3	24,70	<0,001	10,66
Слабость родовой деятельности	18	19,4	10	8,3	5,57	<0,05	2,64
Аномалии положения плода	10	10,8	8	6,7	1,13	>0,2	1,69
Кесарево сечение	28	30,1	16	13,3	8,99	<0,01	2,80
Послеродовое кровотечение	30	32,3	6	5,0	27,72	<0,001	9,05

Примечание: P – достоверность различий между показателями I и II группами.

II группе (1,7%;  $\chi^2=22,26$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=16,16). Данный показатель отражает слабость соединительнотканых структур шейки матки, характерную для диспластических нарушений.

Угроза прерывания беременности встречалась у каждой третьей пациентки с НДСТ (32,3%), что достоверно чаще, чем у женщин без признаков дисплазии (15,0%;  $\chi^2=8,94$ ;  $P<0,01$ ; ОШ=2,70). Это указывает на снижение компенсаторных возможностей маточно-плацентарного комплекса. Преждевременный разрыв плодных оболочек отмечался у 16,1% беременных I группы и лишь у 2,5% во II ( $\chi^2=12,58$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=7,50), что, вероятно, связано с нарушением коллагеновой структуры оболочек и их механической прочности.

Преждевременные роды имели место у 26,9% женщин с НДСТ, что более чем в восемь раз превышало частоту данного осложнения в контрольной группе (3,3%;  $\chi^2=24,70$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=10,66). Слабость родовой деятельности встречалась у 19,4% пациенток I группы против 8,3% во II ( $\chi^2=5,57$ ;  $P<0,05$ ; ОШ=2,64), что отражает нарушение сократительной активности миометрия на фоне диспластических изменений. Аномалии положения плода регистрировались чаще у женщин с НДСТ (10,8% против 6,7%), однако различия не достигли статистической значимости ( $\chi^2=1,13$ ;  $P>0,2$ ; ОШ=1,69). Кесарево сечение выполнялось у 30,1% женщин I группы, что почти в три раза чаще, чем у пациенток без НДСТ (13,3%;  $\chi^2=8,99$ ;  $P<0,01$ ; ОШ=2,80).

Наиболее выраженные различия касались послеродовых кровотечений, которые отмечались у 32,3% пациенток с НДСТ, тогда как в контрольной группе лишь у 5,0% ( $\chi^2=27,72$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=9,05). Высокая частота кровотечений может быть обусловлена снижением тонуса матки, нарушениями микроциркуляции и слабостью сосудистой стенки при дисплазии соединительной ткани.

Таким образом, у женщин с НДСТ отмечается достоверно более высокая частота акушерских осложнений, среди которых ведущими являются ИЦН, угроза прерывания, ПРПО, преждевременные роды и послеродовые кровотечения. Эти осложнения патогенетически связаны с нарушениями структуры и метаболизма соединительной ткани, что определяет необходимость ранней диагностики и дифференцированного ведения данной категории беременных.

При сравнительной оценке соматических проявлений выявлено (таблица 2), что у пациенток с НДСТ достоверно чаще встречались нарушения, обусловленные диспластическими изменениями соединительной ткани, по сравнению с женщинами контрольной группы.

Варикозное расширение вен диагностировалось у 40,9% пациенток I группы, тогда как во II группе данный показатель составил лишь 10% ( $\chi^2=27,78$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=6,22). Это отражает слабость венозной стенки и снижение тонуса сосудов, характерные для диспластических нарушений. Проталпы клапанов сердца регистрировались у 29% женщин с НДСТ и лишь у 1,7% в контрольной группе ( $\chi^2=33,36$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=24,14), что свидетельствует о высокой частоте вовлечения сердечно-сосудистой системы при дисплазии соединительной ткани.



Таблица 2.

Сравнительная характеристика соматических проявлений НДСТ у пациенток исследуемых групп.

Показатель	I группа (n=93)		II группа (n=120)		$\chi^2$	P	ОШ
	абс.	%	абс.	%			
Варикозное расширение вен	38	40,9	12	10	27,78	<0,001	6,22
Пролапсы клапанов	27	29	1	1,7	33,36	<0,001	24,14
Ортостатическая гипотензия/синкопе	10	10,8	7	5,8	1,73	>0,1	1,94
Нарушения ритма/экстрасистолия	12	12,9	9	7,5	1,72	>0,1	1,83

Примечание: P – достоверность различий между показателями I и II группами.

Ортостатическая гипотензия и синкопальные состояния встречались у 10,8% беременных I группы против 5,8% во II ( $\chi^2=1,73$ ;  $P>0,1$ ; ОШ=1,94). Различия статистически недостоверны, однако тенденция указывает на нарушение вегетативной регуляции и снижение сосудистого тонуса у женщин с НДСТ. Нарушения ритма сердца и экстрасистолия наблюдались у 12,9% пациенток I группы по сравнению с 7,5% во II ( $\chi^2=1,72$ ;  $P>0,1$ ; ОШ=1,83). Хотя различия не достигли уровня статистической значимости, их наличие подтверждает склонность пациенток с НДСТ к кардиальным проявлениям.

Таким образом, у беременных с НДСТ отмечается высокая частота соматических проявлений, наиболее значимыми из которых являются варикозное расширение вен и пролапсы клапанов сердца. Эти нарушения отражают системный характер дисплазии и усиливают риск развития осложнений во время беременности, что требует комплексного междисциплинарного подхода к наблюдению и ведению пациенток.

Анализ функциональных нарушений у беременных с НДСТ показал более высокую частоту ряда патологических состояний по сравнению с контрольной группой. Тазовая боль и симфизиопатия регистрировались у 26,9% пациенток I группы, что значительно выше, чем у женщин без признаков НДСТ (3,3%;  $\chi^2=24,70$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=10,66). Данное осложнение связано с несостоятельностью связочного аппарата и выраженной слабостью соединительнотканых структур таза.

Растяжки и атрофические рубцы кожи встречались у 32,3% женщин с НДСТ против 8,3% во II группе ( $\chi^2=19,66$ ;  $P<0,001$ ; ОШ=5,24), что подтверждает снижение эластичности и прочности коллагеновых волокон у данной категории пациенток. Запоры и дискинезия ЖКТ отмечались у 19,4% беременных I группы и у 10% во II ( $\chi^2=3,79$ ;  $P>0,05$ ; ОШ=2,16). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, выявленная тенденция отражает участие соединительной ткани в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта. Функциональные отеки встречались у 26,9% пациенток с НДСТ и у 16,7% женщин контрольной группы ( $\chi^2=3,28$ ;  $P>0,05$ ; ОШ=1,84). Это указывает на склонность к задержке жидкости и сосудистым нарушениям, хотя статистическая значимость не достигнута. Заболевания зубов и дёсен регистрировались у 21,5% женщин I группы и у 12,5% во II ( $\chi^2=3,09$ ;  $P>0,05$ ; ОШ=1,92). Полученные данные согласуются с представлениями о нарушениях структуры соединительной ткани пародонта при НДСТ. Замедленное заживление швов отмечалось у 8,6% женщин с НДСТ против 4,2% в контрольной группе ( $\chi^2=1,80$ ;  $P>0,1$ ; ОШ=2,16), что также отражает характерную для диспластического фенотипа несостоятельность регенераторных процессов.

Таким образом, у беременных с НДСТ выявляется высокая частота функциональных нарушений, наиболее выраженными из которых являются симфизиопатия и дерматологические проявления (растяжки и атрофические рубцы). Эти изменения тесно связаны с системной слабостью соединительнотканых структур и требуют комплексного подхода к профилактике осложнений во время беременности.

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических показателей выявила как сходные черты, так и достоверные различия между женщинами с НДСТ и пациентками контрольной группы (таблица 4). Продолжительность менструации у женщин I группы составила  $28,40\pm 0,12$  дня и была достоверно выше, чем во II группе ( $28,00\pm 0,08$  дня;

$P < 0,01$ ). Несмотря на небольшую разницу, данное отличие может свидетельствовать о неустойчивости менструального цикла у пациенток с дисплазией. Длительность менструального цикла достоверно не различалась ( $6,08 \pm 0,09$  дня против  $6,00 \pm 0,07$  дня;  $P > 0,2$ ), что указывает на сохранение базовых параметров репродуктивного ритма.

Среднее количество беременностей в анамнезе также не имело значимых различий между группами ( $1,82 \pm 0,14$  против  $1,71 \pm 0,11$ ;  $P > 0,5$ ). Однако число родов у женщин с НДСТ оказалось ниже ( $1,00 \pm 0,08$ ) по сравнению с контрольной группой ( $1,28 \pm 0,10$ ;  $P < 0,05$ ), что отражает меньшую реализацию репродуктивного потенциала. Особое значение имеет показатель самопроизвольных выкидышей: у пациенток I группы он был почти вдвое выше ( $0,82 \pm 0,10$ ) по сравнению с женщинами II группы ( $0,43 \pm 0,05$ ;  $P < 0,001$ ). Это свидетельствует о выраженном неблагоприятном влиянии диспластического фона на сохранение беременности.

Таким образом, проведенный анализ показал, что беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани протекает на фоне значительно более высокой частоты акушерских осложнений. Наиболее часто регистрировались истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и послеродовые кровотечения. Эти осложнения имеют прямую патогенетическую связь с несостоятельностью соединительной ткани.

Соматические проявления у пациенток с НДСТ характеризовались высокой частотой варикозного расширения вен и пролапсов клапанов сердца, что подтверждает системный характер диспластических нарушений. Дополнительно отмечались функциональные расстройства, наиболее выраженными из которых были симфизияпатия и дерматологические проявления (растяжки и атрофические рубцы кожи).

Клинико-анамнестический анализ выявил у женщин с НДСТ более низкий показатель реализованных родов, достоверно более высокую частоту самопроизвольных выкидышей, а также меньшие показатели пренатальной фетометрии (окружность головки плода и расчетная масса по УЗИ), что указывает на склонность к задержке внутриутробного развития. Существенные различия по индексу Бейтона подтвердили выраженную гипермобильность суставов и системную несостоятельность соединительной ткани как ведущий фенотипический маркер НДСТ.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что клинические проявления НДСТ у беременных имеют выраженное акушерское и перинатальное значение, определяя высокий риск неблагоприятного течения гестации и необходимость дифференцированного подхода к наблюдению, профилактике и коррекции осложнений у данной категории пациенток.

При НДСТ отмечается нарушение синтеза и деградации компонентов соединительной ткани, что может приводить к снижению прочности коллагеновых волокон, изменению эластичности сосудистой стенки и оболочек плодного яйца, а также к дисфункции опорно-двигательного аппарата. Эти изменения приобретают особую значимость в период беременности, когда возрастает нагрузка на соединительнотканную структуру матки, плаценты и сосудистой системы матери.

Изучение биохимических показателей соединительнотканного обмена у беременных с НДСТ позволяет выявить патогенетические механизмы формирования акушерских осложнений, а также обосновать необходимость применения лабораторных маркеров для раннего прогнозирования и индивидуализации тактики ведения таких пациенток. Сравнительный анализ уровня оксипролина в сыворотке крови показал достоверные различия между беременными с НДСТ и женщинами контрольной группы на всех сроках гестации (таблица 3).

На сроке 12 недель концентрация оксипролина у пациенток I группы составила  $69,09 \pm 0,35$  мкмоль/л, что значительно превышало показатели у женщин II группы ( $46,58 \pm 0,25$  мкмоль/л;  $P < 0,001$ ). Это отражает усиление процессов деградации коллагена и нестабильность соединительнотканного матрикса на ранних сроках беременности при НДСТ. К 22-й неделе уровень оксипролина в I группе снизился до  $55,06 \pm 0,35$  мкмоль/л, однако оставался достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $48,30 \pm 0,27$

Таблица 3.

## Содержание оксипролина в сыворотке крови у обследованных.

Показатель	I группа (n=93)	II группа (n=120)
Оксипролин 34 нед	40,55	48,79
Оксипролин 22 нед	55,06	48,3
Оксипролин 12 нед	69,09	46,58

мкмоль/л;  $P<0,001$ ). Сохраняющаяся разница указывает на продолжающееся преобладание катаболических процессов коллагена при дисплазии соединительной ткани. На сроке 34 недель содержание оксипролина у пациенток с НДСТ составило  $40,55\pm0,33$  мкмоль/л, что, напротив, оказалось достоверно ниже, чем у женщин без признаков дисплазии ( $48,79\pm0,27$  мкмоль/л;  $P<0,001$ ). Это свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов и снижении интенсивности метаболизма соединительной ткани у данной категории беременных к концу гестации.

Таким образом, у женщин с НДСТ выявлена характерная динамика уровня оксипролина: выраженное повышение в I триместре, умеренное снижение во II и достоверное уменьшение в III триместре по сравнению с контрольной группой. Эти изменения указывают на нарушение баланса синтеза и деградации коллагена, что играет ключевую роль в формировании осложнённого течения беременности при НДСТ.

Сравнительный анализ содержания магния ( $Mg^{2+}$ ) в сыворотке крови выявил достоверные различия между женщинами с НДСТ и контрольной группой, особенно во втором и третьем триместрах беременности (таблица 4).

На сроке 12 недель уровень магния у пациенток обеих групп был сопоставимым ( $0,69\pm0,01$  ммоль/л в I группе и  $0,70\pm0,01$  ммоль/л во II группе;  $P>0,2$ ), что указывает на отсутствие значимых различий в начале гестации.

К 22-й неделе у женщин с НДСТ наблюдалось достоверное снижение концентрации  $Mg^{2+}$  до  $0,60\pm0,01$  ммоль/л по сравнению с  $0,73\pm0,01$  ммоль/л у женщин контрольной группы ( $P<0,001$ ). Полученные данные отражают формирование выраженного дефицита магния во втором триместре у пациенток диспластического профиля. К 34-й неделе различия сохранялись и усиливались: у женщин с НДСТ содержание магния составило  $0,57\pm0,01$  ммоль/л, тогда как у женщин без признаков дисплазии —  $0,71\pm0,01$  ммоль/л ( $P<0,001$ ). Это свидетельствует о прогрессирующем и стойком характере гипомagneмии в динамике беременности.

Таблица 4.

## Содержание магния в сыворотке крови у обследованных.

Показатель	I группа (n=93)	II группа (n=120)
$Mg^{2+}$ 34 нед	0,57	0,71
$Mg^{2+}$ 22 нед	0,6	0,73
$Mg^{2+}$ 12 нед	0,69	0,7

Таким образом, у беременных с НДСТ выявлена выраженная тенденция к снижению уровня  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови во втором и третьем триместрах. Дефицит магния играет патогенетическую роль в формировании осложнений гестации, способствуя нарушению сократительной активности миометрия, повышению риска преждевременных родов и развитию сосудистых расстройств.

Анализ содержания кальция ( $Ca^{2+}$ ) в сыворотке крови у беременных с НДСТ показал достоверные различия с контрольной группой на всех сроках наблюдения, что указывает на наличие минерального дефицита у данной категории пациенток.

На сроке 12 недель уровень кальция в I группе составил  $2,01\pm0,01$  ммоль/л, тогда как у женщин II группы —  $2,10\pm0,01$  ммоль/л ( $P<0,001$ ). Уже на ранних сроках гестации выявляется снижение содержания  $Ca^{2+}$  у женщин с дисплазией соединительной ткани. К 22-й неделе различия усиливались: концентрация кальция у пациенток с НДСТ снизилась до  $1,74\pm0,02$  ммоль/л, в то время как у женщин контрольной группы показатель составил  $1,89\pm0,01$  ммоль/л ( $P<0,001$ ). Это отражает нарастающий дефицит макроэлемента во втором триместре. Наиболее выраженные изменения регистрировались к 34-й неделе: у женщин с НДСТ уровень кальция составил  $1,52\pm0,02$  ммоль/л против  $1,66\pm0,01$  ммоль/л во II группе

( $P < 0,001$ ). Снижение  $\text{Ca}^{2+}$  на поздних сроках беременности может быть связано с возросшей потребностью плода в минералах и ограниченными компенсаторными возможностями у женщин с диспластическим фенотипом.

Таким образом, результаты исследования подтверждают патогенетическую взаимосвязь между системной дисплазией соединительной ткани, нарушением её метаболизма и осложнённым течением беременности. Выявленные клинико-биохимические корреляции позволяют рассматривать показатели соединительнотканного обмена (оксипролин, магний, кальций) как информативные маркеры риска и обосновывают необходимость их использования в комплексной диагностике и прогнозировании гестационных осложнений у женщин с НДСТ. Полученные данные указывают на то, что у беременных с НДСТ беременность протекает на фоне нарушений коллагенового и минерального обмена, приводящих к функциональной слабости соединительнотканых структур шейки матки, сосудов и плаценты. Эти изменения играют ключевую роль в развитии угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, плацентарной недостаточности и других акушерских осложнений.

#### Использованная литература:

1. Будыкина Т. С., Гурьева В. М., Верхолюмова Ф. Ю. Эффективный инструмент оценки состояния гемостаза во время беременности: динамическая тромбофотометрия (тромбодинамика) // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2015. — Т. 15, № 4. — С. 95–100.
2. Ворошилина Е. С., Овсепян Р. А., Плотко Е. Е., Баскова О. Ю., Герасимова О. Б., Будыкина Т. С., Вуймо Т. А. Диапазоны параметров теста тромбодинамики в процессе физиологической беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16, № 1. — С. 10–16.
3. Вязуро А. В., Смеянович С. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани — фактор риска осложнений беременности и родов // Инновации в медицине и фармации: материалы науч.-практ. конф. — Минск: БГМУ, 2018. — С. 81–85.
4. Грудницкая Е. Н., Печерская И. А., Федорова Е. Е. Репродуктивные исходы у женщин с признаками дисплазии соединительной ткани. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2024. — Т. 24, № 2. — С. 45–52.
5. Демидов Р. О., Лапшина С. А., Якупова С. П., Мухина Р. Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению // Инновационные технологии в медицине. — 2015. — № 2(89). — С. 37–40.
6. Кадурина Т. И., Гнусаев С. Ф., Арсентьев В. Г. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения (проект российских рекомендаций). Часть 2 // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11, № 2.
7. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. — 704 с.
8. Липман А. Д., Ищенко А. И., Козина О. В. Течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // АГ-Инфо. — 2008. — № 1. — С. 35–38.
9. Нечаева Г. И., Мартынов А. И., Яковлев В. М., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена: руководство для врачей. — М.: КСТ-Интерфорум, 2016. — 520 с.
10. Новицкая Т. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска гестационных осложнений // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2022. — Т. 20, № 6. — С. 637–641.
11. Сарыева О. П., Аширова Г. Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у беременных: особенности течения и исходов. // Вестник врача. — 2021. — № 7. — С. 22–28.
12. Торобаева М. Т., Буянова С. Н., Пучкова Н. В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения как отдельная нозология. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2023. — Т. 23, № 3. — С. 19–28.
13. Colombi M., Dordoni C., Chiarelli N., Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of JHS/hEDS compared to other heritable connective tissue disorders. Am J Med Genet C. 2015;169C(1):6–22.



**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****LITERATURE REVIEW**

DOI: 10.38095/2181-466X-20251214-61-78

УДК 617-089.844, 616.831, 616.8-003.92

**KRANIOSEREBRAL TRAVMALAR OQIBATLARI BO'LGAN BEMORLARDA NEYROREABILITATSIYA USULLARINING SAMARADORLIGI****M. A. Aliyev, A. M. Mamadaliyev, N. A. Yarmuhammedova**  
Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston**Tayanch so'zlar:** kranioserebral travma oqibatlari; KST; neyroreabilitatsiya; kognitiv reabilitatsiya; virtual reallik; VR; telemonitoring; invaziv bo'lmagan miya stimulyatsiyasi; robot qurilmalar.**Ключевые слова:** последствия черепно-мозговой травмы; ЧМТ; нейрореабилитация; когнитивная реабилитация; виртуальная реальность; VR; телемониторинг; неинвазивная стимуляция мозга; роботизированные устройства.**Key words:** outcomes of traumatic brain injury; TBI; neurorehabilitation; cognitive rehabilitation; virtual reality; VR; telemonitoring; non-invasive brain stimulation; robotic devices.

Kranioserebral travma (KST) - uzoq muddatli nogironlik va jiddiy ijtimoiy-iqtisodiy kamchiliklarni keltirib chiqaradigan sog'liqni saqlash sohasi muammosidir. Erta muddatda ko'rsatilgan tibbiy yordam omon qolish darajasini oshirgan bo'lsa-da, uning turli xil oqibatlarida samarali neyroreabilitatsiyaga talab ortib bormoqda. Ushbu maqolada KST va uning oqibatlari uchun mos neyroreabilitatsiya strategiyalari bo'yicha ma'lumotlarni o'rganib, kognitiv va psixologik tiklanishga qaratilgan aralashuvlarga e'tibor qaratildi.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ****М. А. Алиев, А. М. Мамадалиев, Н. А. Ярмухамедова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – проблема общественного здравоохранения, приводящая к длительной инвалидности и значительным социально-экономическим трудностям. Хотя раннее оказание медицинской помощи улучшило показатели выживаемости, её различные последствия привели к растущей потребности в эффективной нейрореабилитации. В данной статье рассматриваются данные о целесообразности применения стратегий нейрореабилитации при ЧМТ и её последствиях, с акцентом на мероприятиях, направленных на когнитивное и психологическое восстановление.

**EFFECTIVENESS OF NEUROREHABILITATION METHODS IN PATIENTS WITH THE OUTCOMES OF TRAUMATIC BRAIN INJURY****M. A. Aliyev, A. M. Mamadaliyev, N. A. Yarmuhammedova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Traumatic brain injury (TBI) is a public health problem resulting in long-term disability and significant socioeconomic hardship. Although early medical intervention has improved survival rates, its various sequelae have led to a growing need for effective neurorehabilitation. This article reviews the evidence on the feasibility of neurorehabilitation strategies for TBI and its sequelae, with an emphasis on interventions aimed at cognitive and psychological recovery.

Kranioserebral travmalar (KST) tashqi mexanik kuchlar ta'sirida miya faoliyatidagi shikastlanishlar sifatida tavsiflanadi [1]. KST qisqa muddatli ong buzilishi yoki uzoq davom etuvchi hushdan ketish, amneziya yoki uzoq muddatli nevrologik buzilishlarni o'z ichiga oladi. Bu o'lim yoki jiddiy jismoniy va ruhiy disfunktsiyaning asosiy sababi bo'lib, ijtimoiy va iqtisodiy xarajatlarga olib keladi [2]. Global miqyosda urbanizatsiya, motorizatsiya va aholining qarishi ko'rsatkichlari tufayli KST lar soni ortib bormoqda. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'rta va og'ir darajali KST bilan kasalxonaga yotqizilgan insonlarning 40% dan ortig'i bosh og'rig'i, xotirani yo'qotish, asabiylashish va depressiya kabi uzoq muddatli ta'sirlarni va surunkali nogironlikni boshdan kechiradi. Bu har yili dunyo bo'ylab taxminan 69 million yangi holatga olib keladi va muhim ijtimoiy-iqtisodiy hamda sog'liqni saqlash muammolarini keltirib chiqaradi [3,4]. Bir nechta tadqiqotlarda aholining turli tuzilmalariga ega bo'lgan mamlakatlarni solishtirish uchun zarur bo'lgan, yoshga qarab standartlashtirilgan kasallanish ko'rsatkichlari qayd etilgan. Biroq, mavjud ma'lumotlar KST bilan kasallanishning sezilarli mintaqaviy o'zgarishlarini ko'rsatadi. Markaziy Yevropa, Sharqiy Yevropa va Markaziy Osiyoda boshqa mintaqalarga nisbatan KST bilan kasallanish sezilarli darajada yuqori. Suriya, Sloveniya va Chexiya Respublikasida eng yuqori ko'rsatkichlar kuzatilgan [5]. KST bilan kasalxonaga yotqizishning eng yuqori ko'rsatkichlari 65 yoshdan oshganlarda, undan keyin bolalar va o'smirlarda kuzatilgan. Bu holat

keksa odamlarda tez-tez yiqilish natijasida KST ko'pligini ko'rsatadi, bu esa reabilitatsiya samardorligining pasayishi ehtimolini oshiradi va shaxsiy yoki ijtimoiy hayotga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan yanada jiddiy kognitiv va funksional kamchiliklarni keltirib chiqaradi (yurish va ovqatlanish qiyinchiliklari, o'z-o'zini parvarish qila olmaslikka olib keladi) [6-8].

KST murakkab nevrologik holat bo'lib, uzoq muddatli jismoniy va kognitiv buzilishlarga olib keladi. So'nggi yillarda, kognitiv va jismoniy yetishmovchiliklar hamda reabilitatsiyaga qaratilgan tadqiqotlar ko'paymoqda [9-11]. Biroq, kognitiv reabilitatsiya bo'yicha ko'plab tadqiqotlarga qaramay [10], bu dalillarni muntazam klinik amaliyotga integratsiya qilish qiyin bo'lib qolmoqda [12]. Muvozanat va jismoniy mashqlar, funksional elektr stimulyatsiyasi kabi an'anaviy aralashuvlar bu holatlarda kamroq samarali bo'lishi mumkin, chunki bu yondashuvlar bemorning motivatsiyasini va faolligini oshirishda yetarlicha ahamiyatga ega bo'lmay qoldi. Biroq, robot yordamida terapiya (RT) va virtual reallikka (VR) asoslangan reabilitatsiya kabi innovatsion yondashuvlar bemorning motivatsiyasini, faolligini va terapiyaga rioya qilish hissini oshirish orqali reabilitatsiya natijalarini yaxshilaydi [13]. Hissiy buzilishlar, shu jumladan tashvish va kayfiyat o'zgarishi bemorning motivatsiyasiga va harakat yaxshilanishiga qaratilgan reabilitatsiya dasturlarida ishtirok etishga qarshilik qilishi mumkin [14]. Kognitiv va psixologik tiklanish KST bilan og'rigan bemorlarda juda katta farq qiladi. Ko'pgina bemorlarda jarohatlardan keyingi birinchi yil ichida sezilarli yaxshilanish kuzatilgan bo'lsa-da, qoldiq nuqsonlar, ayniqsa og'ir holatlarda davom etishi mumkin. KST ning klinik xilma-xilligi va keng spektri erta muddatda terapiya hamda reabilitatsiyani juda qiyinlashtiradi [15]. Biroq, og'ir KST bilan og'rigan shaxslarning umumiy omon qolish darajasi erta davrda davolash va sog'liqni saqlash texnologiyasidagi yutuqlar tufayli oshdi, shuning uchun uzoq muddatli davolanishga bo'lgan talab ham o'sdi [16].

Neyroreabilitatsiya - bu nevrologik kasalliklar yoki jarohatlar bo'lgan shaxslar uchun tiklanish, funksionallik va hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan fanlararo yondashuvdir. Bundan tashqari, hozirda mavjud bo'lgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, reabilitatsiya jarohatlardan so'ng qisqa vaqt ichida boshlansa va uzoq muddat davom etsa, samaraliroq bo'ladi [17]. KST bilan og'rigan bemorlarning uchdan bir qismida kognitiv va psixologik yetishmovchiliklar borligi aniqlangan, biroq, bemorlarning faqat kichik bir qismi kognitiv va psixologik buzilishlarga qaratilgan reabilitatsiya muolajalarini qabul qiladi [18]. CENTER-TBI tadqiqot loyihasi travma hodisasi-dan 6 oy o'tgach, o'rtacha va og'ir darajadagi KST ni boshdan kechirgan 1206 ta bemorlarni o'z ichiga oldi. Bemorlarning taxminan 90% qismi reabilitatsiyaga muhtojligi aniqlangan. Biroq, atigi 30% bemor statsionar reabilitatsiyadan o'tgan va faqat 15% bemorlar ambulator reabilitatsiya muolajalarini olgan [19]. Ilg'or texnologiyalarning rivojlanishi KST bilan og'rigan bemorlarning harakatchanligini tiklashga va umumiy hayot sifatini yaxshilashga yordam berish uchun yangi imkoniyatlar yaratdi [20]. O'sib borayotgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, klinik amaliyotda yangi texnologiyalarni qo'llashni cheklashi mumkin bo'lgan ma'lum to'siqlarga qaramay nevrologik kasalliklarga chalingan bemorlar robototexnikadan, virtual reallikdan foydalanishlari mumkin [21,22]. Ushbu adabiyotlar sharhining maqsadi KST oqibatlarida kognitiv va psixologik natijalariga e'tibor qaratgan holda hozirgi neyroreabilitatsiya yondashuvlari haqida umumiy ma'lumot berishdir. Neyroreabilitatsiya sohasidagi innovatsion texnologiyalar davo kurslarini takrorlashni, uzoqroq terapiya seanslarini va motivatsiyani oshiradi. Bu omillar neyroplastiklikka yordam beradi, bu esa o'z navbatida funksional tiklanishga va natijada hayot sifatini yaxshilashga olib keladi. Invaziv bo'lmagan miya stimulyatsiyasi, virtual reallikka asoslangan terapiya, telereabilitatsiya, RT va kompyuter yordamida o'qitish kabi innovatsion aralashuvlarni o'rganish orqali ushbu sharh KST va uning turli oqibatlari uchun mavjud bo'lgan reabilitatsiya imkoniyatlari haqida tushuncha beradi.

### **Materiallar va usullar.**

1. *O'quv dizayni va ko'lam.* Ushbu maqola kognitiv va psixologik tiklanishga e'tibor qaratib, KST va uning oqibatlari uchun neyroreabilitatsiya tadbirlari bo'yicha mavjud adabiyotlarni to'liq ko'rib chiqishga qaratilgan. Sharh birlamchi tadqiqot natijalari, klinik sinovlar va invaziv bo'lmagan miya stimulyatsiyasi, virtual reallik, kompyuterga asoslangan aralashuvlar, telereabilitatsiya, robot terapiyasi va aralash yondashuvlar bo'yicha amaliy hisobotlarni umumlashtiradi.

2. *Adabiyot izlash strategiyasi.* Mualliflar ilmiy jurnallarda mavjud bo'lgan maqolalarni qidirish orqali tegishli tadqiqotlarni aniqladilar. Manbalarda PubMed, Scopus, Google Scholar va Web of Science kabi bir nechta elektron ma'lumotlar bazalari, shuningdek, asosiy maqolalar va

sharhlardan olingan havolalar mavjud. Biz quyidagi qidiruv soʻzlaridan foydalandik: “miya shikastlanishi”, “KST”, “neyroreabilitatsiya”, “virtual reallik”, “VR”, “robot”, “innovatsion yondashuv”, “ekzoskelet”, “invaziv boʻlmagan miya stimulyatsiyasi”, “telemonitoring”, “telefon orqali qidiruv”. Bundan tashqari, qidiruv atamalarining sinonimlarini oʻz ichiga olgan maqola sarlavhalari va tezislari ham koʻzdan kechirildi. Dastlabki tanlov skrining sarlavhalari va talablarga muvofiqlik uchun tezislarni oʻz ichiga oldi. Keyin toʻliq matnli maqolalar qoʻshish va chiqarib tashlash mezonlari boʻyicha baholandi. Maqolalar, agar ular (1) KST tashxisi boʻlgan bemorlarning kamida bitta guruhini (nazorat guruhi boʻlgan yoki boʻlmagan holda) tekshirgan boʻlsa, (2) KST reabilitatsiyasi boʻyicha aralashuvlarni tavsiflagan boʻlsa, (3) kognitiv, vosita yoki psixologik tiklanish bilan bogʻliq hisobot yoki oʻlchangan natijalar, (4) ingliz tilida nashr etilgan va (5) koʻrib chiqilgan jurnalda nashr etilgan boʻlsa, kiritilgan. Agar ular (1) boshqa tashxis qoʻyilgan bemorlar guruhlarini baholagan boʻlsa, (2) tezislari, sharhlar, muharrirga xatlar boʻlsa yoki (3) boshqa tillarda nashr etilgan boʻlsa, tadqiqotlar olib tashlandi. Eksperimental tadqiqotlar, amaliy hisobotlar va eksperimental komponentga ega texnik-iqtisodiy asoslar koʻrib chiqildi. Yakuniy tanlov birlamchi tadqiqot tekshiruvlari, klinik sinovlar, texnik-iqtisodiy asoslar va neyroreabilitatsiya vositalari hamda ularning KST bemorlari uchun kognitiv va psixologik tiklanishdagi samaradorligiga qaratilgan amaliy hisobotlarni oʻz ichiga oldi.

**3. Maʼlumotlarni chiqarish.** Maʼlumotlar kiritilgan maqolalardan nusxalar olindi va muallif, nashr yili, tadqiqot dizayni, aralashuv turi, namuna hajmi, aralashuvning davomiyligi va intensivligi asosiy topilmalar asosida umumlashtirildi. Mavjud boʻlganda, kognitiv ball va hayot sifati koʻrsatkichlarini yaxshilash kabi aniq natijalar taʼkidlangan. Tadqiqot loyihalari, aralashuvlar va natijalar chora-tadbirlarining geterogenligini hisobga olgan holda, barcha neyroreabilitatsiya vositalarini meta-tahlil qilish orqali toʻgʻridan-toʻgʻri taqqoslash mumkin emas; shuning uchun tavsiflovchi uchun ruxsat etilgan bayoniy sintez yondashuvidan foydalanildi. Rasmiy meta-tahlil usullarini oʻtkazmasdan aralashuvlar va ularning hisobot samaradorligi taqqoslandi, umumiy mavzular, maʼlumotlardagi kamchiliklar va ular orasidagi davolash usullari farqi topildi hamda muhokama qilindi.

### **Neyroreabilitatsiya yondashuvlari.**

**1. Tanlangan tadqiqotlarning qisqacha mazmuni.** Ushbu sharhga jami 40 ta tadqiqotlar natijalari kiritildi. Natijalar sakkizta toifaga ajratildi: noinvaziv miya stimulyatsiyasiga qaratilgan oʻn ikkita tadqiqot (shundan ikkitasi amaliy tadqiqotlar), virtual reallik aralashuvi boʻyicha oltita (shundan ikkitasi amaliy tadqiqotlar), uchta kompyuterga asoslangan aralashuvlar, toʻrtta telereabilitatsiya, oltita robototexnika (shundan ikkitasi amaliy tadqiqotlar), oltita lazer terapiya (ikkita amaliy tadqiqotlar) ikkita sezgi stimulyatsiyasi va bitta aralash yondashuvlar tahlili oʻtkazildi. Koʻpgina tadqiqotlar, ishlatilgan vositadan qatʼi nazar, kamida bitta kognitiv natijani tasvirlab berdi. Biz ushbu 1-jadvaldan misollar va texnik-iqtisodiy asoslarni chiqarib tashladik, chunki ular statistik kuchga ega emas edi yoki ularning samaradorligini emas, balki aralashuvning amaliyligini baholadi. Biroq, bular maqola sharhiga kiritilgan boʻlib, 1-rasm ushbu sharhda tasvirlangan invaziv boʻlmagan yondashuvlarning umumiy koʻrinishini ifodalaydi.

**2. Invaziv boʻlmagan miya stimulyatsiyasi.** Invaziv boʻlmagan miya stimulyatsiyasi (NIBS) yondashuvlari neyroreabilitatsiya uchun yangi vositalar sifatida ishlab chiqilgan (1-jadval). Ushbu muolajalar miya faoliyatini va nevroplastiklikni yaxshilashga harakat qiladi, shuning uchun KST bilan ogʻrigan bemorlarda jismoniy, kognitiv va psixologik funksiyalarni tiklashga yordam beradi [23,24]. Korupolu va boshqalar tomonidan oʻtkazilgan tizimli tekshiruvlar hayvonlar modellari va odamlarda harakatni tiklash uchun adashgan nerv stimulyatsiyasi (vagus nerv stimulation - VNS) boʻyicha tadqiqotlarning hozirgi holatini taʼkidlaydi. Aniqlangan 19 ta tadqiqotning koʻpchiligi insult bilan kasallangan hayvonlar modellarida oʻtkazildi. Faqat bitta tadqiqot KST bilan kasallangan hayvonda oʻtkazildi. Biroq, hayvonlarda oʻtkazilgan KST tadqiqoti faqatgina harakat tiklanishini kuchaytirish uchun reabilitatsiya qilingan VNS potentsialini koʻrsatdi [25]. Chen va boshqalar, rTMS hamda kognitiv trening (KT) kombinatsiyasi istiqbolli ekanligini taʼkidlagan.

### **KST bemorlarida bilish va funksional natijalarni yaxshilash strategiyasi.**

Ularning tizimli tekshiruvi va meta-tahlili shuni koʻrsatdiki, rTMS kognitiv trening bilan birgalikda travmadan keyingi miya shikastlanishi oqibatida kognitiv buzilishi boʻlgan bemorlarda kognitiv funksiyani sezilarli darajada yaxshilagan. Oʻn toʻrtta tadqiqotlar shuni koʻrsatdiki, rTMS + KT global kognitiv natijalarni, xotira va kundalik hayot qobiliyatlarini yaxshilagan. Bundan

1 jadval.

**KST lar oqibatlari neyroeabilitatsiyasida invaziv bo'lmagan miya stimulyatsiyasi natijalari.**

Izlanish	Nazorat hajmi Nzorat/eksperi mental guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
Flint va boshqalar., 2023 (28)	3/3	Yuqori $\gamma/\mu-\beta$ signallar	Eksperimental guruhda harakatni rejalashtirish, o'rganish va moslashuvchanlik yaxshilandi.	Tegishli emas	Harakat hosil bo'lishi (kuch hosil qilishi), bosh barmoq moslashuvchanligi va vazifalarni jismoniy bajarish yaxshilandi	Ishtirokchilar orasidagi muvozza'fiyat darajasi farqi (T1: 28% ga nisbatan T2: 99%)
Quinn va boshqalar., 2020 (30)	14/10	tDCS bilan birlashtirilg an kompyuterl ashtirilgan ijro funktsiyasi mashg'u lotlari	Ishtirokchilar depressiya, xavotir, bosh miya jarohatidan keyingi simptomlar, murakkab e'tibor va ijro funktsiyalarida muolajadan keyingi davrdan sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdilar ( $p < 0.01$ ).	30 daqiqalik seanslar, 10 ish kuni davomida	Tegishli emas	Umumiy miya qon oqimi boshlang'ich holatdan muolajadan keyingi tashriflarga sezilarli darajada kamaydi ( $p =$ 0.02), engil va o'rta darajadagi TBI ishtirokchilari o'rtasida esa sezilarli farq kuzatilmadi.
Lee va boshqalar., 2018 (36)	6/7	Neyro- rivojlanish terapiyasi va rTMS aralashuvi	Eksperimental guruhda aralashuvdan keyingi Montgomery-Asberg depressiya baholash shkalasi (MADRS), Trail Making testi (TMT) va Stroop rang-so'z testi natijalarida sezilarli yaxshilanish kuzatildi; nazorat guruhida esa bu ko'rsatkichlarda sezilarli o'zgarishlar qayd etilmadi.	Haftasiga 5 kun, 2 hafta davomida 30 daqiqalik seanslar	Tegishli emas	Tegishli emas
Li va boshqalar., 2019 (31)	24/31	tDCS seanslari	Anodal tDCS TBI (miya shikastlanishi) bo'lgan bemorlarda javobni to'xtatish (inhibitsiya)ni yaxshilamadi; nazorat guruhi esa anodal tDCS ta'sirida SSRTda sezilarli yaxshilanish ko'rsatdi. TBI ishtirokchilari esa hech bir stimulyatsiya sharoitida Stop Signal Delay ko'rsatkichida sezilarli yaxshilanish namoyon etmadilar.	Bitta seans, uchta stimulyatsiya sharoiti	Tegishli emas	Tegishli emas
Motes va boshqalar. 2019 (32)	6/8	HD-tDCS seanslari	Faol va soxta guruhlar o'rtasida Rey eshitish og'zaki o'rganish testi (RAVLT) umumiy ballidagi o'zgarishlar, Delis-Kaplan ijro funktsiyasi tizimi (DKEFS) ingibitsion testi va DKEFS ingibitsion/almashish testi uchun sarflangan vaqt bo'yicha sezilarli farqlar kuzatildi.	1 mA kuchlanishda gi anodal HD- tDCSning 20 daqiqalik o'nta seansi	Tegishli emas	Tegishli emas
Neville va boshqalar. 2019 (37)	13/17	rTMS magnit stimulyator yordamida qo'llanildi. (MagPro X100).	Tegishli emas	Har kuni 10 seans davomida 5 soniyalik ritmik yuqori chastotali stimulyatsiya	Nazorat guruhi va bemorlar o'rtasida ijro funksiyasida barqaror yaxshilanish kuzatilmadi	Tegishli emas
O'Neil va boshqalar. 2017 (34)	4/4	tDCS seanslari	TBI guruhi uchun so'zlarni eslab qolish anodal sharoitida barcha ishtirokchilarda (+3 dan +6 tagacha so'z) oshdi, soxta (sham) sharoitida esa ikki ishtirokchida yaxshilanish kuzatildi.	Uchtadan 90 daqiqalik seans, kamida 48 soatlik tanaffus bilan	Tegishli emas	TBI guruhida barcha sharoitlarda P300 kechikishi oshdi
Sacco va boshqalar. 2016 (29)	16/6	tDCS stimulyatsi yasi (HDCstim qurilmasi)	Eksperimental guruhda mashg'ulotdan oldin va keyin sezilarli yaxshilanishlar kuzatildi — reaksiya vaqti tezlashdi ( $p$ = 0.004) va kamroq xatolar qayd etildi. Nazorat guruhida esa sezilarli o'zgarishlar kuzatilmadi. Eksperimental guruhda diqqat ko'rsatkichida chegaraviy darajada yaxshilanish kuzatildi ( $p = 0.057$ ), biroq vizual-fazoviy qobiliyatlar, semantik ravonlik, ishchi xotira yoki uzoq muddatli xotirada sezilarli o'zgarishlar aniqlanmadi	O'nta seans, har bir seansda 20 daqiqalik tDCS stimulyatsiya sidan so'ng 30 daqiqalik kognitiv mashg'ulot o'tkazilgan	Tegishli emas	Tegishli emas

tashqari, rTMS + KT P300 kechikishini kamaytirdi, bu esa kognitiv ishlov berish tezligining yaxshilanganini aks ettiradi [26]. Barcha ishtirokchilar ijro etuvchi funksiyada sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdilar. Trail Making Test-B Part B bo'yicha ishlashda o'rtacha 31,7% yaxshilanish kuzatildi hamda e'tibor va hayot sifati yaxshilandi. Elektrofiziologik yozuvlar kortikal faollashuvni tasdiqladi, bu usul frontal-striatal tarmoqlarda tiklanishni osonlashtiradi [27]. Yana bir



2 jadval.

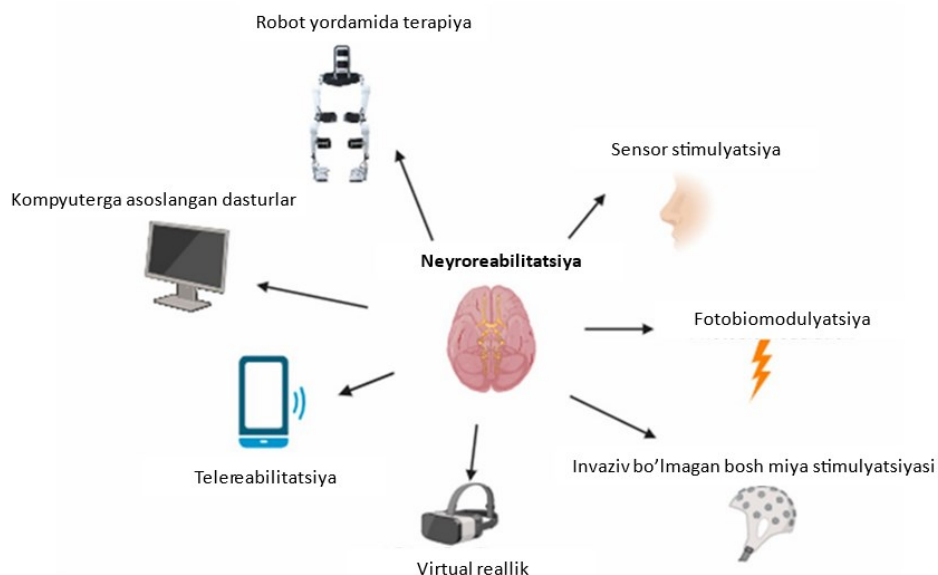
KST oqibatlari neyrorabilitatsiyasida virtual reallik ilovalari.

Izlanish	Nazorat hajmi Nazorat/eksp erimental guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
De Luca va boshqalar, 2023 (51)	10/10	Standart kognitiv reabilitatsiya / Virtual reallik reabilitatsiya tizimi	VR guruhi kognitiv funksiyalar, hissiy farovonlik va moslashuv strategiyalarida standart reabilitatsiya guruhiga nisbatan sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi, ayniqsa diqqat, ijro funksiyalari va muammo yechish qobiliyatlarida.	3 oy davomida standart neyrorabilitatsiya (haftasiga 6 marotaba 60 daqiqalik seanslar), 3 oy davomida ilg'or reabilitatsiya (haftasiga 3 marotaba 60 daqiqalik seanslar).	Tegishli emas	Tegishli emas
De Luca va boshqalar, 2022 (46)	15/15	Standart kognitiv reabilitatsiya / Virtual reallikka asoslangan diqqat jarayonlari mashg'uloti (VB APT)	Eksperimental guruh umumiy kognitsiya, diqqat va depressiyada an'anaviy reabilitatsiyaga nisbatan sezilarli darajada katta yaxshilanishlar ko'rsatdi, shuningdek ijro, vizual-fazoviy va diqqat subtestlarida ham sezilarli ijobiy o'zgarishlar qayd etildi.	Birinci bosqich: haftasiga 3 marta, 8 hafta davomida. Ikkinchi bosqich: har biri 60 daqiqalik 24 seans, haftasiga 3 marta, 8 hafta davomida.	Tegishli emas	Tegishli emas
Ettenhofer va boshqalar, 2019 (47)	6/11	VR haydash simulyatori. NEUROdrive	Interventsiya guruhi ishchi xotira ( $p = 0.004$ ) hamda vizual qidiruv / selektiv diqqat ( $p = 0.01$ ) ko'rsatkichlarida katta yaxshilanishlarga ega bo'ldi. Boshqa kognitiv o'lchovlarda guruhlar o'rtasida sezilarli farqlar kuzatilmadi.	To'rt hafta davomida oltita 90 daqiqalik seans.	VR taktik va operatsion ballarida guruhlar o'rtasida sezilarli o'zgarish kuzatilmadi ( $p > 0.05$ ). Interventsiya guruhida natijalar har ikki vaqt nuqtasida ham "o'rtacha" darajada qolgan.	Jismoniy faoliyat bo'yicha interventsiya guruhida katta yaxshilanish kuzatildi ( $p < 0.05$ ). Aqliy faoliyatda esa sezilarli farq aniqlanmadi ( $p > 0.05$ ).
Lui va boshqalar, 2023 (45)	13/7	Ishtirokchilar dominant qo'lida sensorli qo'lqopdan foydalandilar va "ushlab-joylashtirish" harakatini bajardilar; shuningdek, ular VR muhitini boshdan kechirdilar.	Tegishli emas	Bitta seans, uchta sinov blokidan iborat.	Ko'pkanalli (multimodal) fikr-mulohaza TBI ishtirokchilarida nerv faoliyatini kuchaytirish va motor ishlashni yaxshilashda samarali bo'ldi; bu EEG quvvatining ortishi, harakat yo'l uzunligining yaxshilanishi va EMG-EEG uyg'unligining oshishi orqali namoyon bo'ldi. Neyrotipik ishtirokchilar esa birkanalli (unimodal) fikr-mulohazaga yaxshiroq javob berishdi — vazifani tezroq bajarishda va EMG uyg'unligi kamaydi.	Tegishli emas
Teterfiller va boshqalar, 2019 (48)	32/31	Xbox Kinect o'yinlari	Tegishli emas	Haftasiga 3–4 marta, 12 hafta davomida, har biri 30 daqiqa.	Ikki guruh o'rtasida statistik jihatdan sezilarli farq aniqlanmadi; har ikkala muolaja guruhi muvozanat reaksiyalarida yaxshilanish ko'rsatdi.	Tegishli emas

tadqiqotda miya mashina interfeysi (nrBMI) joriy etildi, u EEG yoki gemikraniektomiyaga moslashtirilgan hEEG orqali olingan yuqori gamma neyron signallaridan foydalanadi. Tadqiqot ishtirokchilarida yuqori gamma signallaridan foydalangan holda sinovlar davomida o'rtacha 62% muvaffaqiyat darajasiga erishildi. Vaqt o'tishi bilan samaradorlik ko'rsatgichi yanada yaxshilandi [28].

Secco tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda, eksperimental guruh dorsolateral prefrontal korteks

ustidan tDCS vositasida neyroeabilitatsiya qabul qildi. Guruh, bir oylik kuzatuvda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi. Eksperimental guruhda apatiya ko'rsatkichlari ham yaxshilandi, ammo depressiya ko'rsatkichlarida sezilarli o'zgarishlar kuzatilmadi [29]. Boshqa bir tadqiqotda tDCS guruhi depressiya, tashvish va postkontuziya belgilarida, shuningdek, diqqat va ijro etuvchi funksiyalarning murakkab vazifalarida sezilarli



1 rasm. KST oqibatlari bo'lgan bemorlar uchun neyroeabilitatsiya yondashuvlarining grafik tasviri.

yaxshilanishlarni ko'rsatdi [30]. Li va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlar, tDCS o'rtacha va og'ir KST bemorlarida kognitiv va psixologik o'zgarishlarning yaxshilanmaganligini ko'rsatdi [31]. tDCS bo'yicha tadqiqotlar, shuningdek, nazorat guruhiga nisbatan eksperimental guruhda nutqning tiklanishi va epizodik xotiraning yaxshilanganligini ko'rsatdi [32, 33]. O'Neil-Pirozzi va boshqalar esa, nazorat va KST guruhlarida tDCSdan keyin so'zlarni eslab qolishda sezilarli yaxshilanishni ko'rsatdi. P300 amplitudasi KST guruhida faqat tDCSdan so'ng sezilarli darajada oshdi yoki EEG kuchiga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi [34]. Ikkita qo'shimcha tadqiqot takroriy transkraniyal magnit stimulyatsiyani (rTMS) tasvirlab berdi, bu usul miyada neyroplastikni yaxshilash va insult, epilepsiya hamda harakat buzilishi kabi nevrologik kasalliklarni davolashda qo'llaniladi [35]. Li va boshqalar tadqiqotlarida esa, o'rta darajadagi KST bilan 13 nafar bemorlarda o'ng dorsolateral prefrontal korteks uchun past chastotali rTMS qo'llaniladi. Eksperimental guruh sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi, jumladan depressiya ko'rsatkichlari (MADRS) 29,29% ga, Trail Making Test (TMT) vaqtida 6,25% ga va Stroop Color Word Test (SCWT) vaqtida 12,64% pasayish aniqlandi. Nazorat guruhida esa barcha ko'rsatkichlarda minimal o'zgarishlar qayd etildi [36]. Boshqa bir tadqiqotda, nazorat rTMS guruhi bemorlarida kognitiv funksiyalarda eksperimental guruhga nisbatan sezilarli yaxshilanishlar aniqlanmagan [37].

Yana bir tadqiqotda, yuqori aniqlikdagi tDCS orqali 39 yoshli ayolga 10 ta seans o'tkazilib, og'zaki ravonlik, ish xotirasi va ijro etuvchi funksiyalarning yaxshilanishi aniqlandi hamda yaxshilanishlar 14 haftagacha davom etdi [38]. Ikkinchi tadqiqot esa 29 yoshli erkakda o'tkazildi hamda e'tibor, semantik ravonlik va qayta ishlash tezligi kabi kengroq kognitiv sohalarga qaratilgan kognitiv trening bilan birgalikda masofadan turib boshqariladigan tDCS ning 20 ta seansini o'z ichiga oldi [39].

### 3. Virtual reallik

VR KST dan keyin neyroeabilitatsiya uchun istiqbolli yondashuv sifatida tanilmoqda [40]. VRga asoslangan aralashuvlar xavfsiz va rag'batlantiruvchi muhitda muvozanatni o'rnatish, xotirani yaxshilash va ijro etuvchi funksiyani yaxshilash kabi ko'nikmalarni rivojlantirishga yordam beradigan real hayotiy vaziyatlarni simulyatsiya qilishi mumkin [41]. Tadqiqotlarga ko'ra, VR sensorli fikr-mulohazalarni, topshiriqlarni takrorlashni va real vaqt rejimida ishlash monitoringini birlashtirib, nevroplastiklikni oshirishi mumkin. Bundan tashqari, VRning o'yin komponentlari bemorning motivatsiyasini va terapiyaga muvofiqligini oshirishi mumkin [41,42]. VR, muntazam reabilitatsiya muolajalari yoki tDCS kabi neyromodulyatsiya usullari bilan birgalikda davolash natijalarini yaxshilashi mumkin [43,44]. 2-jadval KST bilan og'riq bemorlarda VR bilan bog'liq tadqiqotlarni ta'kidlaydi [45]. Boshqa bir tadqiqot VRRS tizimidan foydalangan holda virtual reallikga asoslangan diqqatni, odatiy diqqatni o'rgatish bilan taqqosladi. Ikkala yondashuv ham kognitiv va kayfiyat natijalarini yaxshilagan bo'lsa-da, birinchi guruh diqqat bilan bog'liq tekshiruvlarda

sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi, jumladan vizual e'tibor, vazifalarni almashtirish va ishlov berish tezligi, shuningdek, depressiya belgilarining kamayishi kuzatildi [46]. Biroq, boshqa kognitiv ko'rsatkichlar, xatti-harakat belgilari va hayot sifati ko'rsatkichlari guruhlar o'rtasida sezilarli farqlarni ko'rsatmadi [47]. Bundan tashqari, VR uy mashqlari dasturlari surunkali KST bilan og'rikan odamlarda muvozanat va ishtirok etish natijalariga ta'sirini solishtirganda, guruhlar o'rtasida sezilarli farqlar kuzatilmadi [48]. Ikkita amaliy tadqiqotlar KST bilan og'rikan bemorlarda muvozanat va tegishli funksiyalarni yaxshilash uchun VR-ga asoslangan aralashuvlarning samaradorligini baholadi. Ikkala aralashuv ham KST bilan og'rikan bemorlarda dinamik muvozanat va funksional harakatchanlikni sezilarli darajada yaxshiladi, CAREN tizimi vestibulyar funksiyani normallashtirdi va faol vazifaga qaytish imkonini berdi, Xbox Kinect aralashuvi esa yurak-qon tomir tizimi faoliyatini yaxshiladi [49,50].

#### 4. Kompyuterga asoslangan dasturlar.

Kompyuterga asoslangan dasturlar KST neyroeabilitatsiyasida tobora muhim ahamiyat kasb etmoqda. Ular kognitiv, affektiv va jismoniy muammolarni hal qilish uchun noyob usullarni taqdim etadi. Ushbu dasturlar xotira, e'tibor, ijro etuvchi funksiyalar va ijtimoiy idrok kabi muayyan kamchiliklarni bartaraf etish uchun boshqariladigan va moslashtiriladigan tiklash usullarini taklif qiladi [52]. Kompyuterga asoslangan dasturlarning muhim afzalliklaridan biri terapiyani individuallashtirish qobiliyatidir. Moslashuvchan algoritmlar real vaqt rejimida vazifalarning intensivligini o'zgartirib, bemorlarga doimiy ravishda qiyinchilik tug'dirishni, lekin ortiqcha yuk bo'lmasligini ta'minlaydi. Ushbu tizimlar, shuningdek, o'rganish va jalb qilishni yaxshilash uchun eshitish, vizual va taktil signallar kabi multimodal kiritishdan foydalanishni qo'llab-quvvatlaydi. Bundan tashqari, ba'zi bir kompyuterga asoslangan terapiyani masofadan turib o'tkazish, reabilitatsiya seanslarida ishtirok eta olmaydigan bemorlarga kirish imkoniyatini yaxshilaydi [53]. 3-jadval KST bilan og'rikan bemorlarni reabilitatsiya qilishda kompyuterga asoslangan dasturlarga qaratilgan tadqiqot ishlarini ta'kidlaydi.

3 jadval.

KST neyroeabilitatsiyasi bo'yicha kompyuterga asoslangan trening.

Izlanish	Nazorat hajmi Nazorat/eksperimental guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
Lui va boshqalar., 2021(55)	30/30	Kompyuter yordamida kognitiv reabilitatsiya (CACR tizimi)	Nazorat guruhiga nisbatan ijtimoiy kognitiv qobiliyat, o'z-o'ziga xizmat qilish, sfinkter nazorati va umumiy qobiliyat bo'yicha kognitiv ko'rsatkichlar sezilarli darajada yuqori bo'lgan ( $p < 0.05$ ).	Tegishli emas	Tegishli emas	Tegishli emas
Rdriguez-Rajo va boshqalar	26/28	Ijtimoiy kognitsiyani reabilitatsiya qilish uchun mo'ljallangan kompyuterlashtirilgan topshiriqlar moduli	Eksperimental guruh deyarli barcha ko'rsatkichlar bo'yicha yaxshiroq natijalar ko'rsatgan. Nazorat guruhida yuz ifodalaridagi hissiyotlarni taniy olish qobiliyati yaxshilangan. Eksperimental guruh esa muolajadan keyin ko'z orqali hissiyot yoki ruhiy holatni aniqlashda nazorat guruhiga nisbatan yaxshiroq natijalarga erishgan.	Haftalik seanslar	Tegishli emas	Tegishli emas

Rodriges-Rajo va boshqalar o'tkazgan tadqiqotlar, kompyuterlashtirilgan ijtimoiy idrok (SC) moduli o'rtacha va og'ir KST bilan og'rikan bemorlarda SC o'lchovlarini sezilarli darajada yaxshilaganligini ko'rsatdi. Kombinatsiyalangan davolash (SC + SC bo'lmagan) SC bo'lmagan davolash usuli bilan solishtirganda samaraliroq ekanligini isbotladi [54]. Boshqa bir tadqiqot KST dan keyin kognitiv buzilishlari bo'lgan bemorlarda kognitiv funksiyani yaxshilashda kompyuter yordamida kognitiv reabilitatsiya (CACR) samaradorligini baholadi. Natijalar nazorat guruhiga nisbatan eksperimental guruh uchun kognitiv va funksional natijalarda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi. Bundan tashqari, eksperimental guruh ijtimoiy kognitiv qobiliyat, o'z o'zini parvarish qilish ko'nikmalari va umumiy funksional hamda mustaqillik bo'yicha sezilarli yutuqlarni ko'rsatdi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, CACR KST bilan og'rikan bemorlarda kognitiv reabilitatsiya qilish, tiklanishni rag'batlantirish, hayot sifatini yaxshilash va an'anaviy usullarga nisbatan yaxshiroq reabilitatsiya natijalariga erishish uchun samarali vositadir [55]. Yana bir tadqiqot o'rtacha va og'ir KST bilan og'rikan shaxslarda kognitiv reabilitatsiya uchun Bosh miya-kompyuter interfeysini (BCI) ishlab chiqish va sinab ko'rish uchun foydalanuvchiga yo'naltirilgan

dizayn yondashuvidan foydalangan. Ishtirokchilar BCI tizimi orqali ikkita kognitiv topshiriqni (“Kategoriyaning top” va “Xotira kartasi o‘yini”) bajardilar. Texnik-iqtisodiy sinovlar nazorat guruhi uchun 91,87% va KST oqibatlariga uchun 78,13% aniqlikni ko‘rsatdi, ularning barchasi foydalanish imkoniyati chegarasidan 70% oshib ketdi. Texnik qiyinchiliklarga qaramay, tizim KST bilan og‘rigan bemorlar uchun kognitiv faollikni va reabilitatsiya imkoniyatlarini yaxshilash potentsialini namoyish etdi [56].

### 5. Telereabilitatsiya.

KST da telereabilitatsiya tez rivojlanayotgan strategiya bo‘lib, reabilitatsiya muolajalarini masofadan turib amalga oshirish uchun texnologiyadan foydalanadi hamda parvarish qilish uchun geografik va logistika cheklovlarini yo‘q qiladi. U kognitiv, jismoniy, nutq va mehnat terapiyasini o‘z ichiga olgan keng ko‘lamli tadbirlarni o‘z ichiga oladi, ular videokonferensiya, smartfon ilovalari yoki veb-ga asoslangan dasturlar kabi telekommunikatsiya platformalari orqali taqdim etiladi [57]. Telereabilitatsiya KST bilan og‘rigan bemorlarga, xususan, uzoq yoki kam ta‘minlangan hududlarda doimiy yordam ko‘rsatish va monitoring qilish imkonini beradi. U kognitiv trening rejimlari orqali xotira, e‘tibor va ijro etuvchi funktsiya kabi kognitiv natijalarni yaxshilash salohiyatini namoyish etdi. Jismoniy terapiya, shu jumladan muvozanat va vosita mahoratini o‘rgatish, virtual muhitlar va harakatni sezish qurilmalari yordamida ham muvaffaqiyatli qo‘llanilgan [58]. Bundan tashqari, aloqa muammolari uchun nutqni davolash terapevtlar bilan real vaqtda amalga oshirilishi mumkin [59]. 4-jadval KST bilan og‘rigan bemorlar uchun telereabilitatsiyaga qaratilgan tadqiqotlarni ta‘kidlaydi. De Luka va boshqalar, og‘ir darajali KST bilan og‘rigan bemorlar va ularning qarovchilari uchun trening bosqichida telereabilitatsiya tizimining, Virtual Reality Reabilitatsiya Tizimining (VRRS) maqsadga muvofiqligi va foydalanish imkoniyatini baholadi. Tadqiqot istiqbolli natijalarni ko‘rsatdi: bemorlar ham, parvarish qiluvchilar ham ijobiy motivatsiyani namoyish etdilar. Yosh bemorlar yoshi kattaroq bo‘lganlarga qaraganda bir oz yuqori foydalanish imkoniyatlarini ko‘rsatdilar. Bemorlar bilan bir qatorda parvarish qiluvchilarni o‘qitish tizimidan foydalanish qulayligini oshirdi va uyda mustaqil telereabilitatsiyaga osonroq o‘tishni osonlashtirdi [60]. Raso va boshqalar o‘z tadqiqotlarida, uzoq muddatli yordamga muhtoj bo‘lgan og‘ir KST bilan og‘rigan bemorlar uchun telemonitoring tizimining samaradorligini an‘anaviy uzoq muddatli kasalxonada qolish bilan solishtirgan holda baholadi. Telemonitoring tizimi videokonferensaloqa, taqiladigan qurilmalar va kundalik parvarishlash vazifalarida yordam berish uchun o‘qitilgan parvarishchilar bilan masofaviy maslahatlashuvlardan foydalangan. 4 yillik kuzatuv davomida ikkala guruh ham kognitiv funktsiya, sezgirlik va tibbiy asoratlarda o‘xshash

4 jadval.

KST oqibatlarida telereabilitatsiya natijalari.

Izlanish	Nazorat hajmi Nazorat/eksperimental guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
Bell va boshqalar., 2017 (62)	178/178	Telefon orqali muammo yechish terapiyasi	Eksperimental guruhda qisqa muddatda psixologik bosim, uyqu sifati, depressiya, PTSD simptomlari va jismoniy salomatlikda yaxshilanish kuzatildi ( $p < 0.05$ ). Ammo bu yaxshilanishlar 12 oydan keyin saqlanib qolmadi.	Boshlang‘ich, 6 oylik va 12 oylik baholashlar o‘tkazilgan.	Tegishli emas	Eksperimental guruh ishtirokchilari aralashuvdan ko‘proq mamnunlik bildirgan va uni muammolarni hal etishda foydaliroq deb hisoblagan.
Raso va boshqalar., 2021 (61)	11/11	Bemor va klinik bo‘lim o‘rtasida rejalashtirilgan videokonferensiya lar; kiyiladigan monitoring qurilmalari	LSH dasturida o‘lim darajasi telemonitoring guruhiga qaraganda yuqoriroq bo‘lgan (36% ga nisbatan 18%). Yotoq yaralari (18% ga nisbatan 0%) va infeksiyalar (36% ga nisbatan 18%) LSH guruhida ko‘proq uchragan, biroq farqlar statistik ahamiyatli emas. Nevropsixologik ko‘rsatkichlarda guruhlar o‘rtasida sezilarli farq kuzatilmadi.	Tegishli emas	Telemonitoring guruhi uchun 4 yil davomida oylik maslahatlar o‘tkazilgan.	Kundalik sog‘liqni saqlash xarajatlari pastroq bo‘lgan.
Vuletik va boshqalar., 2016 (63)	178/178	Nazorat guruhi: ta‘limiy broshyuralar yuborilgan Eksperimental guruh: telefon qo‘ng‘iroqlari orqali aloqa	-	6 oy davomida har ikki haftada bir marotaba seanslar o‘tkazilgan.	Tegishli emas	Eksperimental guruhda 6 oydan keyin umumiy uyqu sifati, uyqu davomiyligi, uxlab qolish va odatiy uyqu samaradorligida sezilarli yaxshilanish kuzatildi. Biroq bu yaxshilanishlar 12 oydan keyin saqlanib qolmadi.



klinik natijalarni ko'rsatdi. Biroq, telemonitoring guruhi to'shak yaralar va infeksiyalar kabi kamroq uchrovchi asoratlarni tendentsiyasini ko'rsatdi va parvarish xarajatlarini sezilarli darajada kamaytirdi [61]. Ikkita tadqiqotda, shaxsiy muammolarni hal qilish uchun ikki haftada bir marta telefon qo'ng'iroqlarini o'z ichiga olgan, tizimli aralashuv bo'lgan, "Muammoni hal qilishda davolash (PST)" ta'siri o'rganildi. Birinchi tadqiqot psixologik buzilishlar va miya lat yeyishidan keyingi simptomlarni (PCS) o'rganib chiqdi. PST 6 oyda psixologik buzilishlarni yaxshilagan, ammo PCSga sezilarli ta'sir ko'rsatmagan. Ikkinchi tadqiqot uyqu sifatiga qaratilgan bo'lib, PST 6 oyda uyqu davomiyligi va samaradorligini sezilarli darajada yaxshilaganligini ko'rsatdi, ammo bu yutuqlar 12 oydan keyingi muddatda ham saqlanib qolmagan [62,63].

## 6. Robot yordamida terapiya

### 6.1. Robot yordamida motor terapiyasi.

KST dan tuzalgan bemorlar uchun neyroeabilitatsiya dasturlari tobora ko'proq robotli qurilmalarni o'z ichiga olib bormoqda. Yuqori intensivlikdagi, takroriy va topshiriqlarga yo'naltirilgan mashqlar orqali ushbu zamonaviy qurilmalar nevroplastiklikni, erta mobilizatsiya va yurish mashqlarini qo'llab-quvvatlaydi [64]. KST bilan og'rigan bemorlar uchun robotli neyroeabilitatsiyaga aniq e'tibor qaratilayotgan tadqiqotlar, istiqbolli dasturlarga qaramay, juda kam uchraydi. Barcha bemorlarga qo'llanilishi mumkin bo'lgan standartlashtirilgan robot terapiyasi sxemalarini ishlab chiqish qiyin, chunki KST jarohatlarning keng doirasini o'z ichiga oladi. Nogironlikning yanada izchil va bashorat qilinadigan shakllari tufayli, insult kabi kasalliklar tarixan robotli reabilitatsiya tadqiqotlarining asosiy yo'nalishi bo'lib kelgan [65]. 5-jadval KST bilan og'rigan bemorlar uchun robot yordamida motor terapiyasiga qaratilgan tadqiqotlarni ta'kidlaydi. Ko'rib chiqish uchun uchta tadqiqotda Lokomatdan reabilitatsiya vositasi sifatida foydalanilgan. Esquenazi va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda, Lokomat RAT, qisman tana vaznini qo'llab-quvvatlovchi treadmill treningi (PBWSTT) yoki G-EO end-effector robot ta'limi: uchta tayanch-harakat mashg'ulotlaridan biriga asoslangan sistema orqali surunkali KST bilan og'rigan 22 kishi tekshirildi. Tadqiqot davomida barcha guruhlarda o'z-o'zidan tanlangan yurish tezligida (SSV) sezilarli yutuqlar qayd etildi. Bundan tashqari, Lokomat va PBWSTT guruhlarining maksimal yurish tezligi (MV) sezilarli darajada oshdi, G-EO guruhi esa MVda statistik jihatdan muhim o'zgarishlarni ko'rsatmadi. Guruhlar yurish simmetriyasidagi o'zgarishlar bo'yicha sezilarli darajada farq qilmadi. Qizig'i shundaki, Lokomat uchun boshqa yondashuvlarga qaraganda kamroq xodimlar kerak edi, bu klinik sharoitlarda mumkin bo'lgan imtiyozlarni ko'rsatadi [66].

5 jadval.

KST neyroeabilitatsiyasida robot yordamida motor terapiyasi.

Izlanish	Nazorat hajmi Nazorat/eksperimental guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
Esquenazi va boshqalar., 2017 (66)	7/8/7	G-EO, Lokomat va qo'lda yordam beriladigan BWSTT (tayoq bilan yurishni o'rganish tizimi).	Tegishli emas	Yurish mashg'ulotlari 6-8 hafta davomida, haftasiga 3 marta, jami 18 marotaba o'tkazilgan. Har bir mashg'ulot 75 daqiqagacha davom etgan.	G-EO va PBWSTT guruhlarida funksional harakatlanish sezilarli yaxshilangan.	Uchala aralashuv (G-EO, Lokomat va PBWSTT) o'z tanlangan yurish tezligini sezilarli oshirgan, ammo maksimal tezlik faqat Lokomat va PBWSTT guruhlarida oshgan; insult ta'sirini o'ldiruvchi harakatlilik shkalasidagi yaxshilanish faqat Lokomat va PBWSTT guruhlarida kuzatilgan.
Maggio va boshqalar., 2019 (67)	28/28	VR ekrani bilan jihozlangan Lokomat Pro yoki VRsiz Lokomat Nanos.	Tajriba guruhida umumiy kognitiv funksiyalar, kognitiv moslashuvchanlik va almashtirish ko'nikmalari, selektiv diqqat hamda vizual qidiruvda sezilarli yaxshilanish kuzatilgan. Har ikkala guruhda ham kayfiyat va ruhiy holatda ijobiy o'zgarishlar bo'lgan.	40 soatlik mashg'ulot (8 hafta davomida, haftasiga 5 marta).	Tajriba guruhi bajarilgan mashg'ulotlarda n so'ng ijro funksiyalarida sezilarli o'sishni ko'rsatgan. Har ikkala guruhda ham jismoniy farovonlik yaxshilangan.	Tajriba guruhi umumiy hayot sifatida sezilarli yaxshilanishni ko'rsatgan.

Maggio va boshqalar, VR bilan jihozlangan Lokomat Pro-ni VR-siz Lokomat Nanos bilan solishtirdi. Ikkala guruh ham kayfiyat va jismoniy tiklanish darajasi oshishini ko'rsatgan bo'lsa-da, faqat VR guruhiga ega Lokomat Pro global kognitiv funksiyalar, ijro etuvchi funksiyalar, diqqat jarayonlari va hayotning umumiy sifati sezilarli darajada yaxshilanganligini ko'rsatdi [67]. KST sababli ong buzilishi bo'lgan to'rtta erkak bemorni o'rganish Lokomat tizimi bilan robotlar yordamida yurish mashqlarini baholadi. Barcha odamlarning sezgirligi oshgan, ulardan uchtasi reabilitatsiya tugallanishidan oldin yer ustida yurishga o'tgan [68]. Ushbu natijalar Lokomatning KST bilan og'rikan odamlarda motor va kognitiv reabilitatsiya maqsadlariga mos kelishini ko'rsatadi. Ikkita amaliy tadqiqotlar KST bilan og'rikan yosh erkaklarda yurishni reabilitatsiya qilish uchun robotik ekzoskeletlardan foydalanishni ta'kidlaydi, bu yurish simmetriyasi va harakat nazorati yaxshilanganligini ko'rsatadi. Birinchi holat funksional mustaqillik va qo'shma nazoratda sezilarli yutuqlarni ko'rsatdi, ammo yurish tezligi va qadam uzunligi ekzoskeletsiz kamaydi. Xuddi shunday, ikkinchi holatda simmetriya kuchayganligi va harakat shakllarining o'zgaruvchanligi kamaygan, ammo yurish tezligi va masofasi qisqargan [69,70].

#### *6.2. Robot yordamida kognitiv terapiya.*

Pepper roboti KST bilan og'rikan bemorlar uchun neyroeabilitatsiya kontekstida bemorlarning yuz ifodalarini aniqlash va ularga munosabat bildirish uchun qo'llanildi. Bu ijtimoiy o'zaro munosabatlarni yaxshilaydi va terapevtik muolajalarda yordam beradi. Ilyas va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda KST -FER deb nomlangan maxsus chuqur o'qitilgan model taqdim etildi. Uning maqsadi KST bemorlarining his-tuyg'ularini to'g'ri aniqlash uchun yuz ifodasini aniqlash (FER) dan foydalanish edi. Ushbu konsepsiya Pepper robotiga kiritilgan bo'lib, u reabilitatsiya mashqlarida yordam berish uchun bemorlarning hissiy signallarini idrok etish va ularga munosabat bildirish imkonini beradi. KST -FER modelining samaradorligini baholash uchun Pepperning integratsiyalashgan FER imkoniyatlari bilan solishtirildi. Topilmalarga ko'ra, KST -FER modeli oltita asosiy his-tuyg'ularni - neytral, baxtli, g'azablangan, qayg'uli, charchagan va hayratni - ayniqsa, KST bilan og'rikan bemorlarning murakkab va ba'zan nozik yuz ifodalarini ochishda yaxshiroq natija berdi. Misol uchun, Pepperning o'rnatilgan tizimi neytral ifodalarni 42% aniqlik bilan ko'rsatgan bo'lsa, KST -FER modeli ularni 88% aniqlik bilan tasvirladi [71].

#### *7. Fotobiomodulyatsiya.*

Fotobiomodulyatsiya (FBM) - bu hujayra tiklanishini rag'batlantirish, neyroinflamatsiyani kamaytirish va mitoxondrial funksiyani yaxshilash uchun qizil va yaqin infraqizil nurlardan foydalanadigan KST uchun foydali bo'lgan rivojlanayotgan terapiya usuli hisoblanadi. Lazerlar, yorug'lik chiqaradigan diodlar (LED) va boshqa yorug'lik manbalari, odatda 400 dan 1100 nm gacha bo'lgan to'liq uzunligi, neyroteksiya va neyrogenezni rag'batlantiradigan FBMni amalga oshirish uchun ishlatilishi mumkin [72]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, FBM kognitiv funksiyani yaxshilashi, KST dan keyingi depressiyani kamaytirishi va tiklanishni yaxshilashi mumkin. Uning invaziv bo'lmagan tabiati va minimal yon ta'siri, uni KST bilan og'rikan bemorlar uchun neyroeabilitatsiyada istiqbolli yordamchiga aylantiradi. 6-jadval KST bilan og'rikan bemorlar uchun fotobiomodulyatsiyaga qaratilgan tadqiqotlarni ta'kidlaydi. Lin va boshqalar, FBM miyacha perfuziyasini yaxshilash orqali KST bilan og'rikan bemorlarda niyacha zararlanishi belgilari kamayganligini aniqladi. Standart fizika terapiyasi bilan solishtirganda kognitiv funksiyada sezilarli yaxshilanish bo'lmasa-da, FBM miya perfuziyasini rag'batlantirish, oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunktsiya bilan bog'liq ikkilamchi shikastlanishni kamaytirishda o'z potentsialini ko'rsatdi [73]. Carneiro va boshqalarning tadqiqoti, surunkali KST bilan og'rikan bemorlarda FBM sababli kuzatilgan o'zgarishlar uchun qo'shimcha dalillarni taqdim etadi. Neyropsixologik baholash bir nechta testlarda ijro etuvchi funksiya, xotira va javob vaqtining yaxshilanishini ko'rsatdi. FBM dan keyin depressiya ko'rsatkichlari biroz pasaydi va tashvish ballari minimal o'zgarishlarni ko'rsatdi [74].

Henderson va boshqalar, tadqiqotga kiritilgan bemorlarning 92 foizida depressiv simptomlarning sezilarli yaxshilanishlarini qayd etdi [75]. Boshqa tadqiqotlar, shuningdek, xotira, konsentratsiya, ishlov berish tezligi va uyqu sifatini oshirish kabi kognitiv faoliyatda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi [76]. Vaziyatni o'rganishda, 8 haftalik FBM terapiyasidan so'ng, mavzuni og'zaki o'rganish, ijro etuvchi funksiya, e'tibor va ishlov berish tezligida yaxshilanishlar kuzatildi. Bemorlarning bosh og'rig'i yaxshilandi, "Bosh og'rig'iga ta'sir qilish testi (HIT-6)" bali 76 dan 70 ga kamaydi. 14 oylik kuzatuvda sub'ektlar bosh og'rig'ining barqaror yaxshilanishini xabar qildi

6 jadval.

KST neyroeabilitatsiyasida fotobiomodulyatsiya terapiyasi.

Izlanish	Nazorat hajmi Nazorat/eksperimental guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
Carneiro va boshqalar., 2019 (74)	10 (Faqat tajriba guruhida)	Transkraniyal PBM	Vizual-makonsal qobiliyat va rejalashtirish yaxshilandi, ish tezligi va bo'linadigan diqqat oshdi, ingibitsiya va selektiv diqqat biroz yaxshilandi.	18 sessiya, haftasiga 3 marta, 6 hafta davomida.	Tegishli emas	Miya qon aylanishi yaxshilandi.
Henderson va boshqalar., 2017 (75)	39 (Faqat tajriba guruhida)	Multi-Watt Near-Infrared Phototherapy (Ko'p quvvatli yaqin infraqizil fototerapiya) qo'llanilgan.	Tegishli emas	Har sessiya 30 daqiqa, har bir maqsadli hududga 9–12 daqiqa qo'llanildi (har bir ishtirokchi uchun 8–34 sessiya).	Tegishli emas	Kayfiyat yaxshilandi, depressiya alomatlari kamaydi, charchoq kamaydi va umumiy farovonlik oshdi.
Hipskind va boshqalar., 2018 (76)	12 (Faqat tajriba guruhida)	Pulsed Transcranial Red/Near-Infrared Light Therapy using LED (LED orqali impulsli transkraniyal qizil/yaqin infraqizil nur terapiyasi) ishlatilgan.	Belgilarni qidirish, kodlash va ish tezligida sezilarli yaxshilanish kuzatildi; 15 ta neyropsixologik shkaladan 6 tasida sezilarli o'sish bo'ldi, xususan, og'zaki xotira va ish tezligida.	Har sessiya 20 daqiqa, haftasiga 3 marta, jami 18 sessiya.	Tegishli emas	Tegishli emas
Lin va boshqalar 2023 (73)	15/15	Intravenoz PBM	Qisqa muddatli xotira va diqqat yaxshilandi, chalkashlik va tartibsiz xatti-harakatlar kamaydi.	60 daqiqalik sessiya, ketma-ket ikki hafta davomida haftaning ish kunlarida, har bir kurs uchun uch marta o'tkazildi.		Tegishli emas

(HIT-6 ball: 50). Bemorlar FBM qurilmalarini vaqti-vaqti bilan ishlatishni davom ettirdi va takroriy miya chayqalishi belgilarini boshdan kechirmadi [77]. KST bilan og'rigan ikki nafar yoshi katta bemorlarda bir qator holatlar o'rganildi. 12 haftalik FBM muolajalaridan so'ng ularning ikkalasida ham sezilarli yaxshilanishlar kuzatildi. Charchoq, og'riq, uyqu va kayfiyat, kognitiv simptomlarning barchasi yaxshilandi, bu ularning agressivlik indeksining sezilarli darajada pasayishiga olib keldi [78].

#### 8. Sensorli stimulyatsiya

Sensorli stimulyatsiya - bu KST bilan og'rigan bemorlarni reabilitatsiya qilishda qo'llaniladigan invaziv bo'lmagan va oddiy terapevtik yondashuvdir [79]. Ushbu uslub neyronlarning ta'sirchanligini yaxshilash, kognitiv tiklanishni va qo'zg'alishni kuchaytirish maqsadida bir nechta hissiy usullarga - eshitish, vizual, taktil, hid bilish va propriozeptiv sezgilarga qaratilgan stimullarning boshqariladigan taqdimotini o'z ichiga oladi [80]. Bir vaqtning o'zida bir nechta sensorli kanallardan foydalanish tiklanishga, ayniqsa ong buzilishi bo'lgan odamlarga yaxshi ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ushbu integratsiyalashgan sensorli yondashuv turli nerv yo'llarini faollashtiradi va yaxlit tiklanish jarayonini rag'batlantiradi. Kombinatsiyalangan ta'sirlar kognitiv faoliyatga, hissiy tartibga solishga va avtonom jarayonlarga ijobiy ta'sir qiladi [81,82]. Texnika

7 jadval.

**KST oqibatlarida hissiy stimulyatsiya terapiyasi.**

Izlanish	Nazorat hajmi Nazorat/eksperiment tal guruh	Usul	Kognitiv natijalar	Davomiyligi	Motor natijalar	Boshqa
Moattari va boshqalar., 2016 (84)	20/20/20 (Nazorat, tajriba va platsebo guruhlari.)	Sezgi stimulyatsiyasi (eshitish, ko'rish, teginish, hid bilish).	Kognitiv funksiyalar va asosiy sezgi tiklanishining bosqichma-bosqich o'sishi, ayniqsa oila tomonidan o'tkazilgan sezgi stimulyatsiyasi guruhida (RLA shkalasi, WNSSP).	7 kun davomida, kuniga 2 marta (30 daqiq).	Tegishli emas	Hushyorlik darajasi yaxshilangan (GCS).
Salmai va boshqalar., 2017 (83)	30/30/30 (Oila markazi, hamshira va nazorat guruhlari.)	Sezgi stimulyatsiyasi (eshitish, sezgi, harakat, hissiy – faqat oila markazli stimulyatsiyada).	Bemorlarning javob berish qobiliyati va kognitiv funksiyalari yaxshilangan (CRS-R ballari), 4 kundan so'ng statistik jihatdan sezilarli.	7 kun davomida, kuniga 2 marta (30-45 daqiq).	Tegishli emas	4 kundan keyin GCS ko'rsatkichi statistik jihatdan sezilarli darajada oshgan.

hamshiralar, terapevtlar va oila a'zolari tomonidan samarali amalga oshirilishi mumkin. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, affektiv komponentni oilaga yo'naltirilgan stimulyatsiya strategiyasiga kiritish komadagi bemorlarda ongni yaxshilaydi [83]. Bundan tashqari, ushbu ma'lumotlar, oila a'zolari tomonidan ta'minlangan hissiy stimulyatsiya ong va kognitiv funktsiyani yaxshilashga olib kelganligini ko'rsatadi [84]. Bundan tashqari, individuallashtirilgan sensorli stimulyatsiya, individual kognitiv va emotsional profillarga stimulyatorlarni moslashtirish orqali bemorlarda reabilitatsiyani optimallashtirish uchun mo'ljallangan ilg'or yondashuv, qoldiq kognitiv funktsiya va miya tiklanishi bo'yicha so'nggi kashfiyotlardan foydalangan holda an'anaviy usullarga nisbatan sezilarli afzalliklarni beradi. U e'tibor va asab faolligini oshirish uchun hissiy va avtobiografik jihatdan tegishli tarkibni o'z ichiga olgan, mazmunli va ko'p hissiy stimullardan foydalanadi. Bundan tashqari, u ko'proq interaktiv reabilitatsiya jarayonini yaratib, yashirin javoblarni aniqlash va vazifaga asoslangan ishtirokni birlashtirishi mumkin [85]. 7-jadval KST bilan og'rigan bemorlar uchun hissiy stimulyatsiyaga qaratilgan tadqiqotlarni ta'kidlaydi. Salmoniy va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot [83], oilaga asoslangan affektiv stimulyatsiyaning KST bemorlariga ta'sirini baholadi. Aralashuv oiladagi o'zaro ta'sir orqali bemorlarni hissiy va kognitiv jihatdan jalb qilish uchun mo'ljallangan tadbirlarni o'z ichiga oladi. Natijalar turli vaqt nuqtalarida guruhlar o'rtasida Glazgo koma shkalasi (GCS) ballarida sezilarli farqlarni aniqladi. Eksperimental guruh vaqt o'tishi bilan GCS ballarida sezilarli o'sishni ko'rsatdi ( $p < 0,001$ ). Shuningdek, asosiy guruhdagi oilaga yo'naltirilgan affektiv stimulyatsiyani olgan bemorlar nazorat guruhi bilan solishtirganda kognitiv funktsiyada sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi. Hamshiralar va oila a'zolari ishtirok etgan yana bir tadqiqot shuni ko'rsatdiki, har ikkala variantda ham hissiy stimulyatsiya olgan bemorlar nazorat guruhiga nisbatan ong va kognitiv funktsiyalarda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdilar [84].

#### 9. Kombinatsiyalangan yondashuvlar.

Neyroreabilitatsiyadagi aralash yondashuvlar KST dan tiklanishning turli muammolarini hal qilish uchun ko'plab usullarni birlashtiradi. De Luka va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot, KST tufayli surunkali minimal ong holati (MCS) tashxisi qo'yilgan bemorlarda robotli vertikalashtirish treningini (RVT) individuallashtirilgan musiqa stimulyatsiyasi bilan birlashtirishning ta'sirini o'rganib chiqdi. Eksperimental guruh Erigo qurilmasi yordamida individuallashtirilgan musiqa pleylistidan foydalangan holda musiqa robotik vertikalizatsiyasini (MRV) oldi, nazorat guruhi esa musiqa stimulisiz faqat RVTni oldi. Tadqiqotga ko'ra, eksperimental guruhda magistralni nazorat qilish testi, funksional mustaqillik o'lchovi, komani tiklash shkalasi kabilar qayta ko'rib chiqilgan. Kognitiv funktsiya darajasi va funktsional aloqa shkalasi kabi bir qator ko'rsatgichlar sezilarli darajada yaxshilangan [86].

#### 4. Munozara.

Ko'rib chiqilgan tadqiqotlar kognitiv va psixologik natijalarni aniqlab, KST bemorlari uchun turli xil neyroreabilitatsiya tadbirlarini o'rganib chiqdi. Ushbu aralashuvlar invaziv bo'lmagan miya stimulyatsiyasi usullarini (tDCS, rTMS), VR-ga asoslangan terapiya, telereabilitatsiya, RT, kompyuter yordamida reabilitatsiya va xatti-harakatlarni o'z ichiga oladi. KST bilan og'rigan har bir bemor o'ziga xos qiyinchiliklarga duch keladi va davolash qarorlari tiklanish bosqichini, kognitiv yoki kerakli vositalar yetishmovchiligining turini, og'irligini hamda bemorni qo'llab quvvatlash tizimini hisobga olgan holda individuallashtirilgan bo'lishi kerak. Optimal natijalar olish



maqsadida neyroeabilitatsiya tadbirlarining eng mos kombinatsiyasini aniqlash uchun shifokorlar ushbu omillarni diqqat bilan baholashlari kerak. KST bemorlari uchun VR-ga asoslangan aralashuvlar kognitiv funksiyalarda, xususan, diqqat, ijro etuvchi funksiya va vizual-mekanik qobiliyatlarda sezilarli yaxshilanishlarni ko'rsatdi. VR haydash simulyatsiyalari ish xotirasini va e'tiborni yaxshilaydi. VR reabilitatsiyasi, shuningdek, muvozanat va harakatchanlikning yaxshilanishiga olib keladi. Muhimi, VR aralashuvlari yaxshi o'rganilgan bo'lib, hech qanday nojo'ya ta'sirlar kuzatilmagan va ko'plab ishtirokchilar davolanishdan keyin kamida bir oy davomida kognitiv yaxshilanishlarni saqlab qolishgan. Kompyuter yordamida kognitiv reabilitatsiya o'rta darajadagi va og'ir KST bilan og'rigan bemorlarda kognitiv funktsiyani, o'z-o'zini parvarish qilishni va ijtimoiy bilishni sezilarli darajada yaxshiladi. Robot yordamida jismoniy terapiya dasturlari KST bemorlari uchun funksional harakatchanlikni va ba'zi hollarda kognitiv natijalarni yaxshilashda muhim salohiyatni ko'rsatdi. Eng ko'p o'rganilgan robot qurilmalaridan biri bo'lgan Lokomat turli xil tadqiqotlar davomida yurish tezligi va yurish mashqlarida yaxshilanishlarni namoyish etdi. rTMS va tDCs kabi invaziv bo'lmagan miya stimulyatsiyasi usullari KST bilan og'rigan bemorlarning kognitiv va jismoniy tiklanishida turli natijalarni ko'rsatdi. Ushbu yondashuvlar maqsadli ijro etuvchi funksiya, ish xotirasi, javobni tahlil qilish va harakatni tizimli rejalashtirishga qaratilgan. rTMS tadqiqotlari, ayniqsa, Trail Making Test (TMT-B) ijro etuvchi funksiya va kognitiv qayta ishlash tezligida yaxshilanishlarni ko'rsatdi. Biroq, baholashlar davomida uzoq muddatli yaxshilanishlar doimiy ravishda kuzatilmadi. Qisqa muddatli kognitiv yutuqlar e'tibor va xotira kabilarda aniq ifodalangan edi, ammo ijro etuvchi funksiyalardagi guruhlar o'rtasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli emas edi. tDCS tadqiqotlari xotirani yaxshilash va og'zaki eslab qolish bo'yicha istiqbolli natijalarni ko'rsatdi. tDCS va rTMS dan kognitiv yaxshilanishlar qisqa kuzatuv davrlaridagina saqlanib qoldi, biroq bir necha oydan keyin barqaror o'zgarishlar kuzatilmadi. Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, e'tibor va reaksiya vaqtidagi xatti-harakatlarning yaxshilanishi bir oylik kuzatuvda barqaror bo'lib, jismoniy yutuqlar izchilligi esa kam kuzatildi. Telemonitoring va telefonga asoslangan tadqiqotlar qimmatli yaxshilanishlarni qayd etdi; Biroq, ular bir necha hafta mobaynidagina saqlanib qoldi, barqarorlik kuzatilmadi. FBM qizil va yaqin infraqizil nurdan foydalanish barobarida KST uchun rivojlanayotgan terapiya hisoblanadi. Bu kognitiv funktsiyani, kayfiyatni va bemorning umumiy ahvolini yaxshilashda barqaror ta'sir ko'rsatadigan uzoq muddatli foyda olish imkoniyatini ko'rsatadi. Sensorli stimulyatsiya bo'yicha tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, oilaga qaratilgan aralashuvlar, xususan, KST bemorlarida sezilarli yaxshilanishlarga olib keldi. Biroq, bu tadqiqotlar, komadagi KST bemorlarining Glazgo koma shkalasi (GCS) ko'rsatkichlariga qaratilgan. Interventsiyalarning davomiyligi va chastotasi bir seanslik tajriba tadqiqotlaridan tortib, ko'p haftalik yoki hatto ko'p yillik dasturlargacha sezilarli darajada farq qildi. Kichik namunaviy o'lchamlar va tadqiqot dizaynlarining o'zgarishi kabi muhim uslubiy cheklovlariga qaramasdan, bu natijalar KST bemorlarida tiklanishni optimallashtirish uchun multimodal neyroeabilitatsiya usullarini qo'llash imkoniyatini ko'rsatadi. KST uchun reabilitatsiya bo'yicha bir nechta tizimli sharhlar mavjud; ammo, bu sharhlarning aksariyati faqat bit-ta vosita yoki aralashuvga qaratilgan [26, 87, 88]. Bonanno va boshqalarning oldingi tadqiqotida KST bilan og'rigan bemorlarni reabilitatsiya qilishda innovatsion texnologiyalarning ortib borayotgan roli ta'kidlangan bo'lib, ularning kognitiv va jismoniy natijalariga ijobiy ta'sirini aniqladi. Ularning tekshiruv i'lg'or vositalarni neyroeabilitatsiya amaliyotiga integratsiya qilishning potentsial klinik afzalliklarini ta'kidladi, ammo bu bemorlarning bunday aralashuvlardan qay darajada foyda olishini aniqlash uchun, ayniqsa og'ir KST da aniqroq dalillarni aniqlash uchun keyingi tadqiqotlarni talab qildi [40]. Bu bizning maqsadimizga mos keladi va neyroeabilitatsiya strategiyalarining yangilangan sintezini ta'minlash, innovatsion yondashuvlar va ularning KST populyatsiyalarida kognitiv va jismoniy tiklanish imkoniyatlariga e'tibor qaratadi. Aulisio va boshqalar, VR o'yinlarini neyroeabilitatsiyada muhim vosita sifatida muhokama qildilar, ayniqsa harakat va jismoniy ko'nikmalarga e'tibor qaratdilar. Yurish va muvozanat bo'yicha barcha tadqiqotlar turli darajadagi KST bilan og'rigan odamlarda o'rtacha yaxshilanishni ko'rsatdi. Bundan tashqari, oyoq-qo'llarning funksiyalarini neyroeabilitatsiya qilish bo'yicha tadqiqotlar KST bemorlari uchun aralash natijalar berdi [89]. Alashram va boshqalar tomonidan tizimli tekshiruvlar kognitiv takomillashtirishga e'tibor qaratgan holda VR texnologiyasini o'rganib chiqdi. Birlamchi natijalar shuni ko'rsatdiki, turli xil davolash protokollari bilan VR aralashuvi KST bilan og'rigan bemorlarda kognitiv funktsiyaning ko'plab elementlarini, jumladan xotira, ijro etuvchi funksiya va

e'tiborni yaxshilashda foydalidir [87]. Boshqa bir tizimli tekshiruv esa telereabilitatsiyani KST bemorlari uchun vosita sifatida o'rganib chiqdi. Tadqiq qilingan beshta randomizatsiyalangan nazorat ostidagi sinovdan to'rttasida rejalashtirilgan telefon yordami an'anaviy davolanishga nisbatan yengil, o'rtacha va og'ir KST bilan og'irgan bemorlarda yaxshi natijalar bergan. Biroq, bu tadqiqotlar uzoq muddatli ta'sirlarni ko'rsatmadi. Xotira va charchoqqa qarshi kurashadigan ikkita alohida Internetga asoslangan terapiyani o'rgangan tadqiqotlarda nazorat va eksperimental muolajalar o'rtasida ham muhim farqlar kuzatilmadi [90].

KST uchun neyroeabilitatsiyaga qiziqish ortishiga qaramay, adabiyotda hali ham bir qator bo'shliqlar mavjud. Birinchidan, natijalarning ishonchliligi aralashuv usullarining xilma-xilligi, kichik namuna o'lchamlari va tadqiqot dizaynining geterogenligi bilan cheklanadi. Ikkinchidan, ko'plab tadqiqotlar qisqa muddatli foydalarni ko'rsatsa-da, bu aralashuvlarning uzoq muddatli samaradorligi va barqarorligi haqida dalillar yo'q. Bundan tashqari, bir nechta tadqiqotlar multimodal terapiyani o'rganadi yoki aralashuvlarni to'g'ridan-to'g'ri taqqoslaydi, bu turli xil neyroeabilitatsiya usullarining nisbiy samaradorligini aniqlashni qiyinlashtiradi.

### 5. Xulosalar.

Ushbu sharh KST oqibatlarini bo'lgan bemorlar uchun kognitiv, jismoniy va psixologik reabilitatsiyani qo'llab quvvatlashda turli xil neyroeabilitatsiya strategiyalarining potentsial qo'llanilishini tavsiflaydi. Turli texnologik innovatsiyalar va invaziv bo'lmagan yondashuvlar o'rganildi. Ushbu yondashuvlar bemorlarda ijobiy natijalar berayotgan bo'lsa-da, ayrim kamchiliklar, jumladan, uzoq muddatli ma'lumotlarning yo'qligi, kichik namuna o'lchamlari va izchil bo'lmagan natijalar, bemorni eng yaxshi holatgacha tiklash uchun ushbu aralashuvlarni ishlab chiqish va takomillashtirish uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish muhimligini ko'rsatadi.

### Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Dewan, M.C.; Rattani, A.; Gupta, S.; Baticulon, R.E.; Hung, Y.-C.; Punchak, M.; Agrawal, A.; Adeleye, A.O.; Shrinne, M.G.; Rubiano, A.M.; et al. Estimating the Global Incidence of Traumatic Brain Injury. *J. Neurosurg.* 2019, 130, 1080–1097. [CrossRef] [PubMed]
2. Min, J.H.; Shin, Y.-I. Treatment and Rehabilitation for Traumatic Brain Injury: Current Update. *Brain Neurorehabilit.* 2022, 15, e14. [CrossRef]
3. Oberholzer, M.; Müri, R.M. Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury (TBI): A Clinical Review. *Med. Sci.* 2019, 7, 47. [CrossRef]
4. Naik, A.; Bederson, M.M.; Detchou, D.; Dharnipragada, R.; Hassaneen, W.; Arnold, P.M.; Germano, I.M. Traumatic Brain Injury Mortality and Correlates in Low- and Middle-Income Countries: A Meta-Epidemiological Study. *Neurosurgery* 2023, 93, 736–744. [CrossRef]
5. James, S.L.; Theadom, A.; Ellenbogen, R.G.; Bannick, M.S.; Montjoy-Venning, W.; Lucchesi, L.R. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019, 18, 56–87, Erratum in *Lancet Neurol.* 2021, 20, e7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00383-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00383-5). [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
6. Gardner, R.C.; Dams-O'Connor, K.; Morrissey, M.R.; Manley, G.T. Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *J. Neurotrauma* 2018, 35, 889–906. [CrossRef]
7. Dams-O'Connor, K.; Ketchum, J.M.; Cuthbert, J.P.; Corrigan, J.D.; Hammond, F.M.; Haarbauer-Krupa, J.; Kowalski, R.G.; Miller, A.C. Functional Outcome Trajectories Following Inpatient Rehabilitation for TBI in the United States: A NIDILRR TBIMS and CDC Interagency Collaboration. *J. Head Trauma Rehabil.* 2020, 35, 127–139. [CrossRef]
8. Devi, Y.; Khan, S.; Rana, P.; Deepak, D.; Dhandapani, M.; Ghai, S.; Gopichandran, L.; Dhandapani, S. Cognitive, Behavioral, and Functional Impairments among Traumatic Brain Injury Survivors: Impact on Caregiver Burden. *J. Neurosci. Rural Pract.* 2020, 11, 629–635. [CrossRef]
9. Kumar, K.S.; Samuelkamaleshkumar, S.; Viswanathan, A.; Macaden, A.S. Cognitive rehabilitation for adults with traumatic brain injury to improve occupational outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 6, CD007935. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
10. Cicerone, K.D.; Goldin, Y.; Ganci, K.; Rosenbaum, A.; Wethe, J.V.; Langenbahn, D.M.; Malec, J.F.; Bergquist, T.F.; Kingsley, K.; Nagele, D.; et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019, 100, 1515–1533. [CrossRef] [PubMed]
11. Jeon, H.; Kim, D.Y.; Park, S.W.; Lee, B.S.; Han, H.W.; Jeon, N.; Kim, M.; Kang, M.; Kim, S. A systematic review of cognitive telerehabilitation in patients with cognitive dysfunction. *Front. Neurol.* 2025, 15, 1450977. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central] *Life* 2025, 15, 503 24 of 27

12. Cicerone, K.D.; Dahlberg, C.; Kalmar, K.; Langenbahn, D.M.; Malec, J.F.; Bergquist, T.F.; Felicetti, T.; Giacino, J.T.; Harley, J.P.; Harrington, D.E.; et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: Recommendations for clinical practice. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2000, 81, 1596–1615. [CrossRef] [PubMed]
13. Bland, D.C.; Zampieri, C.; Damiano, D.L. Effectiveness of Physical Therapy for Improving Gait and Balance in Individuals with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Brain Inj.* 2011, 25, 664–679. [CrossRef]
14. Cumplido-Trasmonte, C.; Barquín-Santos, E.; Gor-García-Fogeda, M.D.; Plaza-Flores, A.; García-Varela, D.; Ibáñez-Herrán, L.; González-Alted, C.; Díaz-Valles, P.; López-Pascua, C.; Castrillo-Calvillo, A.; et al. STELO: A New Modular Robotic Gait Device for Acquired Brain Injury—Exploring Its Usability. *Sensors* 2023, 24, 198. [CrossRef] [PubMed]
15. Lippert, J.; Guggisberg, A.G. Diagnostic and Therapeutic Approaches in Neurorehabilitation after Traumatic Brain Injury and Disorders of Consciousness. *Clin. Transl. Neurosci.* 2023, 7, 21. [CrossRef]
16. Maas, A.I.R.; Menon, D.K.; Manley, G.T.; InTBIR Participants and Investigators. Traumatic Brain Injury: Progress and Challenges in Prevention, Clinical Care, and Research. *Lancet Neurol.* 2022, 21, 1004–1060. [CrossRef]
17. Andelic, N.; Ye, J.; Tornas, S.; Roe, C.; Lu, J.; Bautz-Holter, E.; Moger, T.; Sigurdardottir, S.; Schanke, A.-K.; Aas, E. Cost Effectiveness Analysis of an Early-Initiated, Continuous Chain of Rehabilitation after Severe Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2014, 31, 1313–1320. [CrossRef]
18. Jacob, L.; Cogné, M.; Tenovuo, O.; Røe, C.; Andelic, N.; Majdan, M.; Ranta, J.; Ylen, P.; Dawes, H.; Azouvi, P.; et al. Predictors of Access to Rehabilitation in the Year Following Traumatic Brain Injury: A European Prospective and Multi-center Study. *Neurorehabil. Neural Repair* 2020, 34, 814–830. [CrossRef]
19. Ponsford, J.; Harrison-Felix, C.; Ketchum, J.M.; Spitz, G.; Miller, A.C.; Corrigan, J.D. Outcomes 1 and 2 Years After Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: An International Comparative Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021, 102, 371–377. [CrossRef]
20. Turner-Stokes, L.; Pick, A.; Nair, A.; Disler, P.B.; Wade, D.T. Multi-Disciplinary Rehabilitation for Acquired Brain Injury in Adults of Working Age. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 12, CD004170. [CrossRef]
21. Truijen, S.; Abdullahi, A.; Bijsterbosch, D.; Van Zoest, E.; Conijn, M.; Wang, Y.; Struyf, N.; Saeys, W. Effect of Home-Based Virtual Reality Training and Telerehabilitation on Balance in Individuals with Parkinson Disease, Multiple Sclerosis, and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol. Sci.* 2022, 43, 2995–3006. [CrossRef] [PubMed]
22. Nascimento, A.S.; Fagundes, C.V.; Mendes, F.A.D.S.; Leal, J.C. Effectiveness of Virtual Reality Rehabilitation in Persons with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021, 54, 103128. [CrossRef] [PubMed]
23. Kesikburun, S. Non-Invasive Brain Stimulation in Rehabilitation. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2022, 68, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
24. Hara, T.; Shanmugalingam, A.; McIntyre, A.; Burhan, A.M. The Effect of Non-Invasive Brain Stimulation (NIBS) on Executive Functioning, Attention and Memory in Rehabilitation Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Diagnostics* 2021, 11, 627. [CrossRef]
25. Korupolu, R.; Miller, A.; Park, A.; Yozbatiran, N. Neurorehabilitation with Vagus Nerve Stimulation: A Systematic Review. *Front. Neurol.* 2024, 15, 1390217. [CrossRef]
26. Chen, J.; Dong, Y.; Guo, H.; Zhao, T.; Zhang, D.; Jin, S. Efficacy of rTMS Combined with Cognitive Training in TBI with Cognition Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurol. Sci.* 2024, 45, 3683–3697. [CrossRef]
27. Schiff, N.D.; Giacino, J.T.; Butson, C.R.; Choi, E.Y.; Baker, J.L.; O’Sullivan, K.P.; Janson, A.P.; Bergin, M.; Bronte-Stewart, H.M.; Chua, J.; et al. Thalamic Deep Brain Stimulation in Traumatic Brain Injury: A Phase 1, Randomized Feasibility Study. *Nat. Med.* 2023, 29, 3162–3174. [CrossRef]
28. Flint, R.D.; Li, Y.; Wang, P.T.; Vaidya, M.; Barry, A.; Ghassemi, M.; Tomic, G.; Brkic, N.; Ripley, D.; Liu, C.; et al. Noninvasively Recorded High-Gamma Signals Improve Synchrony of Force Feedback in a Novel Neurorehabilitation Brain–Machine Interface for Brain Injury. *J. Neural Eng.* 2022, 19, 036024. [CrossRef]
29. Sacco, K.; Galetto, V.; Dimitri, D.; Geda, E.; Perotti, F.; Zettin, M.; Geminiani, G.C. Concomitant Use of Transcranial Direct Current Stimulation and Computer-Assisted Training for the Rehabilitation of Attention in Traumatic Brain Injured Patients: Behavioral and Neuroimaging Results. *Front. Behav. Neurosci.* 2016, 10, 57. [CrossRef]
30. Quinn, D.K.; Upston, J.; Jones, T.; Brandt, E.; Story-Remer, J.; Fratzke, V.; Wilson, J.K.; Rieger, R.; Hunter, M.A.; Gill, D.; et al. Cerebral Perfusion Effects of Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation in Mild-Moderate TBI. *Front. Neurol.* 2020, 11, 545174. [CrossRef]
31. Li, L.M.; Violante, I.R.; Zimmerman, K.; Leech, R.; Hampshire, A.; Patel, M.; Opitz, A.; McArthur, D.; Jolly, A.; Carmichael, D.W.; et al. Traumatic Axonal Injury Influences the Cognitive Effect of Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain* 2019, 142, 3280–3293. [CrossRef] [PubMed]
32. Motes, M.A.; Spence, J.S.; Yeatman, K.; Jones, P.M.; Luttrell, M.; O’Hair, R.; Shakal, S.; DeLaRosa, B.L.; To, W.; Vanneste, S.; et al. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Verbal Retrieval Deficits in Chronic Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 2020, 37, 170–177. [CrossRef] [PubMed] *Life* 2025, 15, 503 25 of 27
33. DeFreitas, D.J.; De Carvalho, D.; Paglioni, V.M.; Brunoni, A.R.; Valiengo, L.; Thome-Souza, M.S.; Guirado, V.M.P.; Zaninotto, A.L.; Paiva, W.S. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Concurrent Cognitive Training on Episodic Memory in Patients with Traumatic Brain Injury: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *BMJ Open* 2021, 11, e045285. [CrossRef] [PubMed]
34. O’Neil-Pirozzi, T.M.; Doruk, D.; Thomson, J.M.; Fregni, F. Immediate Memory and Electrophysiologic Effects of

- Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation on Neurotypical Individuals and Individuals with Chronic Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Int. J. Neurosci.* 2017, 127, 592–600. [CrossRef]
35. Vallejo, P.; Cueva, E.; Martínez-Lozada, P.; García-Ríos, C.A.; Miranda-Barros, D.H.; Leon-Rojas, J.E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke: A Literature Review of the Current Role and Controversies of Neurorehabilitation Through Electromagnetic Pulses. *Cureus* 2023, 15, e41714. [CrossRef]
  36. Lee, S.A.; Kim, M.-K. Effect of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression and Cognition of Patients with Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. *Med. Sci. Monit.* 2018, 24, 8789–8794. [CrossRef]
  37. Neville, I.S.; Zaninotto, A.L.; Hayashi, C.Y.; Rodrigues, P.A.; Galhardoni, R.; Ciampi De Andrade, D.; Brunoni, A.R.; Amorim, R.L.O.; Teixeira, M.J.; Paiva, W.S. Repetitive TMS Does Not Improve Cognition in Patients with TBI: A Randomized Double-Blind Trial. *Neurology* 2019, 93, e190–e199. [CrossRef]
  38. Chiang, H.-S.; Shakal, S.; Vanneste, S.; Kraut, M.; Hart, J. Case Report: Improving Verbal Retrieval Deficits With High Definition Transcranial Direct Current Stimulation Targeting the Pre-Supplementary Motor Area in a Patient With Chronic Traumatic Brain Injury. *Front. Neurol.* 2021, 12, 678518. [CrossRef]
  39. Eilam-Stock, T.; George, A.; Charvet, L.E. Cognitive Telerehabilitation with Transcranial Direct Current Stimulation Improves Cognitive and Emotional Functioning Following a Traumatic Brain Injury: A Case Study. *Arch. Clin. Neuro Psychol.* 2021, 36, 442–453. [CrossRef]
  40. Bonanno, M.; De Luca, R.; De Nunzio, A.M.; Quartarone, A.; Calabrò, R.S. Innovative Technologies in the Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2022, 12, 1678. [CrossRef]
  41. Nieto-Escamez, F.; Cortés-Pérez, I.; Obrero-Gaitán, E.; Fusco, A. Virtual Reality Applications in Neurorehabilitation: Current Panorama and Challenges. *Brain Sci.* 2023, 13, 819. [CrossRef] [PubMed]
  42. Voinescu, A.; Sui, J.; Stanton Fraser, D. Virtual Reality in Neurorehabilitation: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1478. [CrossRef] [PubMed]
  43. Kim, W.-S.; Lee, K.; Kim, S.; Cho, S.; Paik, N.-J. Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Motor Impairment Following Traumatic Brain Injury. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019, 16, 14. [CrossRef] [PubMed]
  44. Llorens, R.; Fuentes, M.A.; Borrego, A.; Latorre, J.; Alcañiz, M.; Colomer, C.; Noé, E. Effectiveness of a Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Virtual Reality-Based Intervention on Upper Limb Function in Chronic Individuals Post-Stroke with Persistent Severe Hemiparesis: A Randomized Controlled Trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2021, 18, 108. [CrossRef]
  45. Liu, M.; Wilder, S.; Sanford, S.; Glassen, M.; Dewil, S.; Saleh, S.; Nataraj, R. Augmented Feedback Modes during Functional Grasp Training with an Intelligent Glove and Virtual Reality for Persons with Traumatic Brain Injury. *Front. Robot. AI* 2023, 10, 1230086. [CrossRef]
  46. DeLuca, R.; Bonanno, M.; Rifichi, C.; Pollicino, P.; Caminiti, A.; Morone, G.; Calabrò, R.S. Does Non-Immersive Virtual Reality Improve Attention Processes in Severe Traumatic Brain Injury? Encouraging Data from a Pilot Study. *Brain Sci.* 2022, 12, 1211. [CrossRef]
  47. Ettenhofer, M.L.; Guise, B.; Brandler, B.; Bittner, K.; Gimbel, S.I.; Cordero, E.; Nelson Schmitt, S.; Williams, K.; Cox, D.; Roy, M.J.; et al. Neurocognitive Driving Rehabilitation in Virtual Environments (NeuroDRIVE): A Pilot Clinical Trial for Chronic Traumatic Brain Injury. *NeuroRehabilitation* 2019, 44, 531–544. [CrossRef]
  48. Tefertiller, C.; Hays, K.; Natale, A.; O'Dell, D.; Ketchum, J.; Sevigny, M.; Eagye, C.B.; Philippus, A.; Harrison-Felix, C. Results From a Randomized Controlled Trial to Address Balance Deficits After Traumatic Brain Injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2019, 100, 1409–1416. [CrossRef]
  49. Chanpimol, S.; Seamon, B.; Hernandez, H.; Harris-Love, M.; Blackman, M.R. Using Xbox Kinect Motion Capture Technology to Improve Clinical Rehabilitation Outcomes for Balance and Cardiovascular Health in an Individual with Chronic TBI. *Arch. Physiother.* 2017, 7, 6. [CrossRef]
  50. Gottshall, K.R.; Sessoms, P.H. Improvements in Dizziness and Imbalance Results from Using a Multi Disciplinary and Multi Sensory Approach to Vestibular Physical Therapy—A Case Study. *Front. Syst. Neurosci.* 2015, 9, 106. [CrossRef]
  51. DeLuca, R.; Bonanno, M.; Marra, A.; Rifichi, C.; Pollicino, P.; Caminiti, A.; Castorina, M.V.; Santamato, A.; Quartarone, A.; Calabrò, R.S. Can Virtual Reality Cognitive Rehabilitation Improve Executive Functioning and Coping Strategies in Traumatic Brain Injury? A Pilot Study. *Brain Sci.* 2023, 13, 578. [CrossRef] [PubMed]
  52. Alt Murphy, M.; Pradhan, S.; Levin, M.F.; Hancock, N.J. Uptake of Technology for Neurorehabilitation in Clinical Practice: A Scoping Review. *Phys. Ther.* 2024, 104, 140. [CrossRef] [PubMed] *Life* 2025, 15, 503 26 of 27
  53. VanDenBerg, M.; Sherrington, C.; Killington, M.; Smith, S.; Bongers, B.; Hassett, L.; Crotty, M. Video and Computer-Based Interactive Exercises Are Safe and Improve Task-Specific Balance in Geriatric and Neurological Rehabilitation: A Randomised Trial. *J. Physiother.* 2016, 62, 20–28. [CrossRef] [PubMed]
  54. Rodríguez-Rajo, P.; García-Rudolph, A.; Sánchez-Carrión, R.; Aparicio-López, C.; Enseñat-Cantallos, A.; García-Molina, A. Computerized Social Cognitive Training in the Subacute Phase after Traumatic Brain Injury: A Quasi-Randomized Controlled Trial. *Appl. Neuropsychol. Adult* 2024, 31, 540–553. [CrossRef]
  55. Liu, B.; Lu, H. Research on Computer Assisted Cognitive Rehabilitation for Cognitive Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *J. Phys. Conf. Ser.* 2021, 1915, 032025. [CrossRef]
  56. Martin, S.; Armstrong, E.; Thomson, E.; Vargiu, E.; Solà, M.; Dauwalder, S.; Miralles, F.; Daly Lynn, J. A Qualitative Study Adopting a User-Centered Approach to Design and Validate a Brain Computer Interface for Cognitive Rehabilitation for People with Brain Injury. *Assist. Technol.* 2018, 30, 233–241. [CrossRef]
  57. Del Pino, R.; Díez-Cirarda, M.; Ustarroz-Aguirre, I.; Gonzalez-Larragan, S.; Caprino, M.; Busnatu, S.; Gand, K.; Schlieter, H.; Gabilondo, I.; Gómez-Esteban, J.C. Costs and Effects of Telerehabilitation in Neurological and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Front. Med.* 2022, 9, 832229. [CrossRef]



58. Federico, S.; Cacciante, L.; Cie'slik, B.; Turolla, A.; Agostini, M.; Kiper, P.; Picelli, A. Telerehabilitation for Neurological Motor Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis on Quality of Life, Satisfaction, and Acceptance in Stroke, Multiple Sclerosis, and Parkinson's Disease. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 299. [CrossRef]
59. Simmich, J.; Ross, M.H.; Russell, T. Real-Time Video Telerehabilitation Shows Comparable Satisfaction and Similar or Better Attendance and Adherence Compared with in-Person Physiotherapy: A Systematic Review. *J. Physiother.* 2024, 70, 181–192. [CrossRef]
60. DeLuca, R.; Maggio, M.G.; Naro, A.; Portaro, S.; Cannavò, A.; Calabrò, R.S. Can Patients with Severe Traumatic Brain Injury Be Trained with Cognitive Telerehabilitation? An Inpatient Feasibility and Usability Study. *J. Clin. Neurosci.* 2020, 79, 246–250. [CrossRef]
61. Raso, M.G.; Arcuri, F.; Liperoti, S.; Mercurio, L.; Mauro, A.; Cusato, F.; Romania, L.; Serra, S.; Pignolo, L.; Tonin, P.; et al. Telemonitoring of Patients With Chronic Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Front. Neurol.* 2021, 12, 598777. [CrossRef] [PubMed]
62. Bell, K.R.; Fann, J.R.; Brockway, J.A.; Cole, W.R.; Bush, N.E.; Dikmen, S.; Hart, T.; Lang, A.J.; Grant, G.; Gahm, G.; et al. Telephone Problem Solving for Service Members with Mild Traumatic Brain Injury: A Randomized, Clinical Trial. *J. Neurotrauma* 2017, 34, 313–321. [CrossRef] [PubMed]
63. Vuletic, S.; Bell, K.R.; Jain, S.; Bush, N.; Temkin, N.; Fann, J.R.; Stanfill, K.E.; Dikmen, S.; Brockway, J.A.; He, F.; et al. Telephone Problem-Solving Treatment Improves Sleep Quality in Service Members With Combat-Related Mild Traumatic Brain Injury: Results From a Randomized Clinical Trial. *J. Head Trauma Rehabil.* 2016, 31, 147–157. [CrossRef] [PubMed]
64. Oña, E.D.; Cano-de La Cuerda, R.; Sánchez-Herrera, P.; Balaguer, C.; Jardón, A. A Review of Robotics in Neurorehabilitation: Towards an Automated Process for Upper Limb. *J. Healthc. Eng.* 2018, 2018, 9758939. [CrossRef]
65. Chang, W.H.; Kim, Y.-H. Robot-Assisted Therapy in Stroke Rehabilitation. *J. Stroke* 2013, 15, 174. [CrossRef]
66. Esquenazi, A.; Lee, S.; Wikoff, A.; Packel, A.; Toczylowski, T.; Feeley, J. A Comparison of Locomotor Therapy Interventions: Partial-Body Weight-Supported Treadmill, Lokomat, and G-EO Training in People With Traumatic Brain Injury. *PMR* 2017, 9, 839–846. [CrossRef]
67. Maggio, M.G.; Torrisi, M.; Buda, A.; De Luca, R.; Piazzitta, D.; Cannavò, A.; Leo, A.; Milardi, D.; Manuli, A.; Calabro, R.S. Effects of Robotic Neurorehabilitation through Lokomat plus Virtual Reality on Cognitive Function in Patients with Traumatic Brain Injury: A Retrospective Case-Control Study. *Int. J. Neurosci.* 2020, 130, 117–123. [CrossRef]
68. Williams, K.; Christenbury, J.; Niemeier, J.P.; Newman, M.; Pinto, S. Is Robotic Gait Training Feasible in Adults With Disorders of Consciousness? *J. Head Trauma Rehabil.* 2020, 35, E266–E270. [CrossRef]
69. Nolan, K.J.; Karunakaran, K.K.; Ehrenberg, N.; Kesten, A.G. Robotic Exoskeleton Gait Training for Inpatient Rehabilitation in a Young Adult with Traumatic Brain Injury. In Proceedings of the 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Honolulu, HI, USA, 17–21 July 2018; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 2018; pp. 2809–2812.
70. Anderl, E.R.; Trammell, H.J. Facilitating Walking Recovery with Use of a Wearable Robotic Exoskeleton in an Individual with Traumatic Brain Injury and Ataxia: A Case Study. In Proceedings of the 2017 International Symposium on Wearable Robotics and Rehabilitation (WeRob), Houston, TX, USA, 5–8 November 2017; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 2017; pp. 1–2.
71. Ilyas, C.M.A.; Schmuck, V.; Haque, M.A.; Nasrollahi, K.; Rehm, M.; Moeslund, T.B. Teaching Pepper Robot to Recognize Emotions of Traumatic Brain Injured Patients Using Deep Neural Networks. In Proceedings of the 2019 28th IEEE International Conference on Robot and Human Interactive Communication (RO-MAN), New Delhi, India, 14–18 October 2019; IEEE: Piscataway, NJ, USA, 2019; pp. 1–7. *Life* 2025, 15, 503 27 of 27
72. Hamblin, M.R.; Huang, Y.Y.; Heiskanen, V. Non-Mammalian Hosts and Photobiomodulation: Do All Life-Forms Respond to Light? *Photochem. Photobiol.* 2019, 95, 126–139. [CrossRef]
73. Lin, Y.P.; Ku, C.H.; Chang, C.C.; Chang, S.T. Effects of Intravascular Photobiomodulation on Cognitive Impairment and Crossed Cerebellar Diaschisis in Patients with Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study. *Lasers Med. Sci.* 2023, 38, 108. [CrossRef]
74. Carneiro, A.M.C.; Poiani, G.C.; Zaninotto, A.L.; Lazo Osorio, R.; Oliveira, M.L.; Paiva, W.S.; Zângaro, R.A. Transcranial Photobiomodulation Therapy in the Cognitive Rehabilitation of Patients with Cranioencephalic Trauma. *Photobiomodul. Photomed. Laser Surg.* 2019, 37, 657–666. [CrossRef] [PubMed]
75. Henderson, T.A.; Morries, L.D. Multi-Watt Near-Infrared Phototherapy for the Treatment of Comorbid Depression: An Open Label Single-Arm Study. *Front. Psychiatry* 2017, 8, 187. [CrossRef] [PubMed]
76. Hipkind, S.G.; Grover, F.L., Jr.; Fort, T.R.; Helffenstein, D.; Burke, T.J.; Quint, S.A.; Bussiere, G.; Stone, M.; Hurtado, T. Pulsed Transcranial Red/Near-Infrared Light Therapy Using Light-Emitting Diodes Improves Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Veterans with Chronic Traumatic Brain Injury: A Case Series. *Photomed. Laser Surg.* 2018, 37, 77–84. [CrossRef]
77. Chao, L.L.; Barlow, C.; Karimpoor, M.; Lim, L. Changes in Brain Function and Structure After Self-Administered Home Photobiomodulation Treatment in a Concussion Case. *Front. Neurol.* 2020, 11, 952. [CrossRef]
78. Chao, L.L. Improvements in Gulf War Illness Symptoms After Near-Infrared Transcranial and Intranasal Photobiomodulation: Two Case Reports. *Mil. Med.* 2019, 184, e568–e574. [CrossRef]
79. Zuo, J.; Tao, Y.; Liu, M.; Feng, L.; Yang, Y.; Liao, L. The effect of family-centered sensory and affective stimulation on comatose patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 2021, 115, 103846. [CrossRef]
80. Park, S. Effectiveness of direct and non-direct auditory stimulation on coma arousal after traumatic brain injury.

- Int. J. Nurs. Pract. 2016, 22, 391–396. [CrossRef]
81. Norwood, M.F.; Lakhani, A.; Watling, D.P.; Marsh, C.H.; Zeeman, H. Efficacy of Multimodal Sensory Therapy in Adult Acquired Brain Injury: A Systematic Review. *Neuropsychol. Rev.* 2023, 33, 693–713. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
82. DeLuca, R.; Lauria, P.; Bonanno, M.; Corallo, F.; Rifichi, C.; Castorina, M.V.; Trifirò, S.; Gangemi, A.; Lombardo, C.; Quartarone, A.; et al. Neurophysiological and Psychometric Outcomes in Minimal Consciousness State after Advanced Audio–Video Emotional Stimulation: A Retrospective Study. *Brain Sci.* 2023, 13, 1619. [CrossRef]
83. Salmani, F.; Mohammadi, E.; Rezvani, M.; Kazemnezhad, A. The effects of family-centered affective stimulation on brain-injured comatose patients' level of consciousness: A randomized controlled trial. *Int. J. Nurs. Stud.* 2017, 74, 44–52. [CrossRef]
84. Moattari, M.; Alizadeh Shirazi, F.; Sharifi, N.; Zareh, N. Effects of a Sensory Stimulation by Nurses and Families on Level of Cognitive Function, and Basic Cognitive Sensory Recovery of Comatose Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Control Trial. *Trauma Mon.* 2016, 21, e23531. [CrossRef] [PubMed]
85. Abbate, C.; Trimarchi, P.D.; Basile, I.; Mazzucchi, A.; Devalle, G. Sensory stimulation for patients with disorders of consciousness: From stimulation to rehabilitation. *Front. Hum. Neurosci.* 2014, 8, 616. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
86. DeLuca, R.; Bonanno, M.; Vermiglio, G.; Trombetta, G.; Andidero, E.; Caminiti, A.; Pollicino, P.; Rifichi, C.; Calabrò, R.S. Robotic Verticalization plus Music Therapy in Chronic Disorders of Consciousness: Promising Results from a Pilot Study. *Brain Sci.* 2022, 12, 1045. [CrossRef] [PubMed]
87. Alashram, A.R.; Annino, G.; Padua, E.; Romagnoli, C.; Mercuri, N.B. Cognitive Rehabilitation Post Traumatic Brain Injury: A Systematic Review for Emerging Use of Virtual Reality Technology. *J. Clin. Neurosci.* 2019, 66, 209–219. [CrossRef]
88. Suarilah, I.; Zulkarnain, H.; Saragih, I.D.; Lee, B.O. Effectiveness of Telehealth Interventions Among Traumatic Brain Injury Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Telemed. Telecare* 2024, 30, 781–794. [CrossRef]
89. Aulisio, M.C.; Han, D.Y.; Glueck, A.C. Virtual Reality Gaming as a Neurorehabilitation Tool for Brain Injuries in Adults: A Systematic Review. *Brain Inj.* 2020, 34, 1322–1330. [CrossRef]
90. Ownsworth, T.; Arnautovska, U.; Beadle, E.; Shum, D.H.K.; Moyle, W. Efficacy of Telerehabilitation for Adults With Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *J. Head Trauma Rehabil.* 2018, 33, E33–E46. [CrossRef]

**ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА****М. А. Алиев, Ж. Г. Турсунов**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** позвоночник, история медицины, вытяжение, мануальная терапия, Сушрута, Гиппократ, Авиценна, Сабунджиоолу, Средняя Азия, ортопедия.

**Key words:** spine, history of medicine, traction, manual therapy, Sushruta, Hippocrates, Avicenna, Sabuncuoğlu, Central Asia, orthopedics.

**Tayanch soʻzlar:** umurtqa pogʻonasi, tibbiyot tarixi, tortish, manual terapiya, Sushruta, Gippokrat, Avitsenna, Sabunchi oʻgʻli, Markaziy Osiyo, ortopediya.

Статья посвящена историческому анализу развития методов лечения заболеваний позвоночника - от древнейших медицинских текстов Египта, Индии, Китая и Греции до средневековой медицины Ближнего Востока и Средней Азии. Рассматриваются основные этапы формирования принципов вытяжения, мануальной коррекции и иммобилизации, а также вклад древних врачей - Гиппократа, Сушруты, Хуа То, Авиценны и Сабунджиоолу - в становление ортопедии и нейрохирургии. Особое внимание уделено анализу медицинских источников, таких как Папирус Эдвина Смита, Сушрута-самхита, Канон врачебной науки Авиценны и трактат Cerrahiyetü'l-Hanniye Сабунджиоолу, где прослеживается эволюция представлений о строении позвоночника, причинах болевого синдрома и принципах лечения. Показано, что многие принципы, сформулированные в античности и средневековье - вытяжение, фиксация, массаж и тепловое воздействие - легли в основу современных методов консервативного и хирургического лечения спинальных заболеваний.

**UMURTQA POGʻONASI KASALLIKLARINI DAVOLASH USULLARINING RIVOJLANISH TARIXI****М. А. Алиев, Ж. Г. Турсунов**

Самарқанд davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Ushbu maqola umurtqa pogʻonasi kasalliklarini davolash usullarining rivojlanish tarixini tahlil etishga bagʻishlangan boʻlib, qadimgi Misr, Hindiston, Xitoy va Yunonistonning eng qadimgi tibbiy matnlaridan tortib, Yaqin Sharq va Markaziy Osiyoning oʻrta asr tibbiyotigacha boʻlgan jarayonni qamrab oladi. Unda tortish (vityajeniye), qoʻlda tuzatish (manual korrektsiya) va immobilizatsiya tamoyillarining shakllanish bosqichlari, shuningdek, qadimgi tabiblar - Gippokrat, Sushruta, Hua To, Avitsenna va Sabunchi oʻgʻlining ortopediya va neyroxirurgiya fanlarining rivojlanishiga qoʻshgan hisssasi yoritiladi. Alohida eʼtibor tibbiy manbalar tahliliga qaratilgan, xususan: Edwin Smith papirusi, Sushruta-samhita, Avitsennaning “Tib qonuni”, hamda Sabunchioʻgʻlining “Cerrahiyetü'l-Hanniye” asarlari. Ushbu manbalarda umurtqa pogʻonasining tuzilishi, ogʻriq sindromining kelib chiqish sabablari va davolash tamoyillariga doir qarashlarning evolyutsiyasi kuzatiladi. Maqolada koʻrsatib oʻtilishicha, antik va oʻrta asr mualliflari tomonidan shakllantirilgan koʻplab tamoyillar - tortish, fiksatsiya, massaj va issiqlik bilan davolash - zamonaviy konservativ va jarrohlik davolash usullarining nazariy asosini tashkil etadi.

**HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF METHODS FOR TREATING SPINAL DISORDERS****М. А. Алиев, Ж. Г. Турсунов**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

This article provides a historical review of the evolution of spinal treatment methods - from the earliest medical records of Egypt, India, China, and Greece to the medieval medical schools of the Middle East and Central Asia. It traces the development of fundamental concepts such as traction, manual reduction, and immobilization, and highlights the contributions of pioneering physicians - Hippocrates, Sushruta, Hua Tuo, Avicenna, and Sabuncuoğlu - to the foundation of modern orthopedics and neurosurgery. Key historical sources, including the Edwin Smith Papyrus, Sushruta Samhita, Avicenna's Canon of Medicine, and Sabuncuoğlu's Cerrahiyetü'l-Hanniye, are analyzed to demonstrate how ancient and medieval understanding of spinal anatomy and pathology shaped today's approaches to spinal care. The study emphasizes that ancient principles - traction, stabilization, massage, and thermal therapy - continue to underpin current conservative and surgical treatments for spinal disorders.

**Введение.** История лечения заболеваний позвоночника насчитывает несколько тысячелетий и отражает эволюцию медицинской мысли - от эмпирических манипуляций древних целителей до современных нейрохирургических и ортопедических технологий. В разные эпохи и культурах человечество пыталось понять причины болей в спине, параличей и деформаций позвоночного столба, создавая разнообразные методы диагностики, вытяжения, фиксации и реабилитации.

**Цель обзора** – проследить исторические этапы развития методов лечения заболеваний позвоночника, а также оценить их вклад в формирование современных стандартов лечения.

**Ранние представления о болях в спине у древних цивилизаций.**

**Древний Египет.**

Одним из самых ранних письменных источников, который содержит описания травм



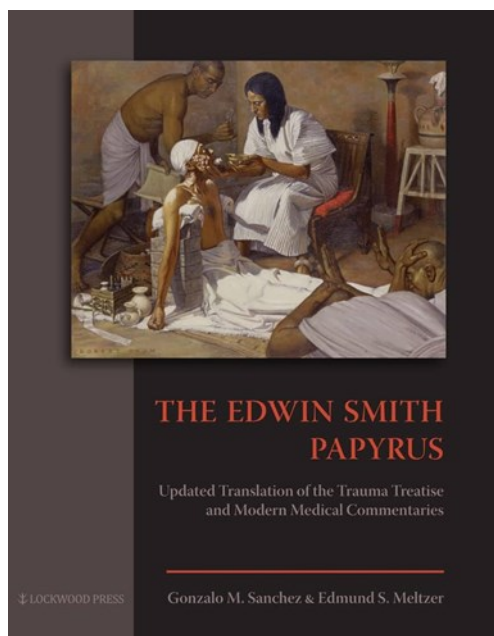


Рис. 1. Папирус Эдвина Смита: обновленный перевод трактата о травмах и современные медицинские комментарии.



Рис. 2. Эдвин Смит (1822 - 1906) - американский египтолог и коллекционер древностей, чье имя носит один из древнеегипетских папирусов по медицине.

позвоночника и спинного мозга, является Папирус Эдвина Смита (Edwin Smith Papyrus), датируемый примерно XVII веком до н. э. (рис. 1, 2)

Документ содержит 48 клинических случаев травм - из них шесть относятся к поражениям позвоночника, включая компрессии и переломы [10]. В тексте описаны такие симптомы, как потеря чувствительности и подвижности рук и ног при повреждениях позвоночника: «... if the middle vertebra of the back of neck is dislocated ... causes him to be unaware of both his arms and his legs.» (Рис. 3)

Также рассматривается механизм травмы: падение, при котором один позвонок

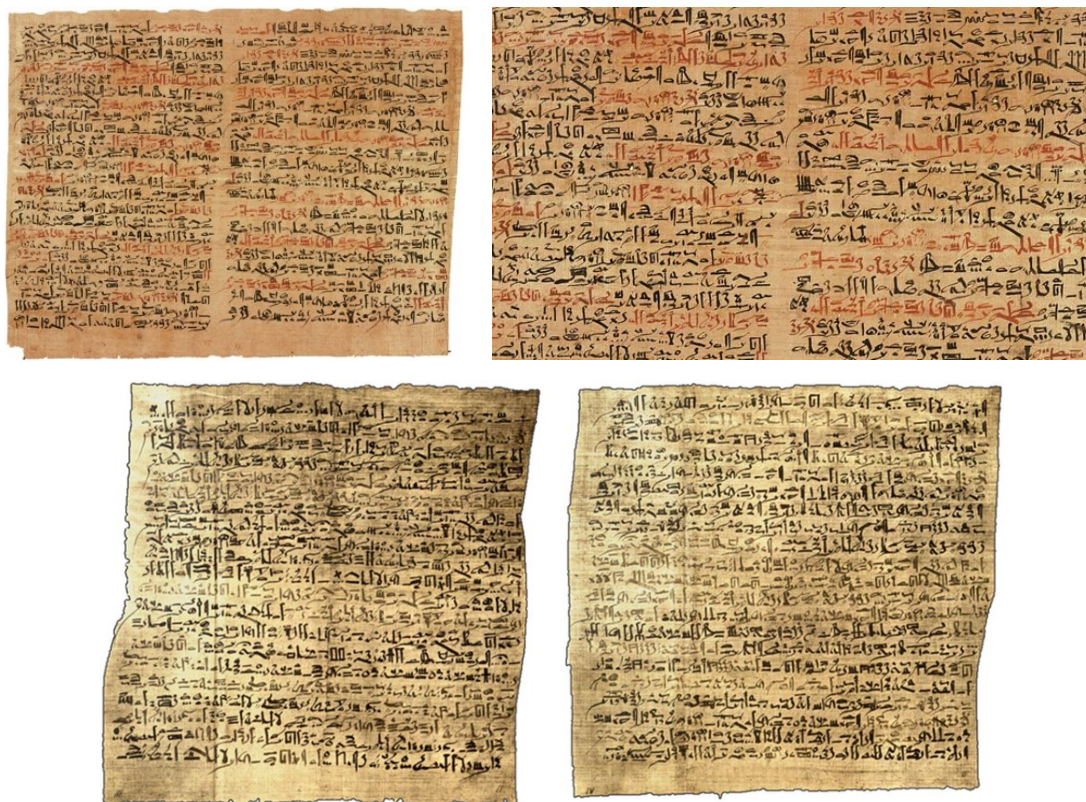


Рис. 3. Листы VI и VII папируса Эдвина Смита в Зале редких книг в Нью-Йоркской медицинской академии.



«вталкивается» в соседний, что приводит к нарушению функций конечностей. Интересно, что врачи того времени уже давали суждения о поддающихся и неподдающихся случаях: некоторые травмы считались неоперабельными. Египетские врачи имели относительно обоснованный подход: осмотр, описание симптомов, диагностика, прогноз - «лечу», «борюсь», «не лечу». Кроме того, в других медицинских папирусах, таких как Папирус Эберса (Ebers Papyrus), найдено множество рецептов, в т. ч. для лечения болей, травм и заболеваний костно-мышечной системы. Папирус Эберса, созданный около 1550 г. до н. э., содержит сотни лечебных формул, включая травматологические и ортопедические рекомендации [5].

### Древняя Греция.

В античности греки развили идеи мануальной терапии и тракции позвоночника и суставов Рис. 4.

Известный древнегреческий врач Гиппократ (Hippocrates) описывал методы вытяжения и манипуляций позвоночника [23]. Одним из инструментов был так называемый scamnum или «Hippocratic bench» - устройство, применявшее тягу вдоль оси тела (axial traction), а также использовавшее рычаги / винты / верёвки для создания натяжения (рис. 4,5,6).

Цель этой тяги заключалась в вытяжении позвоночника, выравнивании позвонков, снятии мышечного спазма и коррекции деформаций (например, кифоза). Хотя устройство было достаточно грубым и без современных механизмов безопасности, оно считается предшественником современных ортопедических и нейрохирургических тракционных столов [8].

Кроме того, античные греки знали о взаимосвязи позвоночника и нервов - поражения позвоночника могли приводить к неврологическим симптомам, что уже было отмечено в медицинских текстах.

Одним из самых ранних известных методов вытяжения позвоночника, относящихся к периоду примерно 3000–400 гг. до н. э., была так называемая «падающая лестница» (Falling Ladder) (рис. 7). В этом примитивном способе



Рис. 4. Древние корни вытяжения суставов.

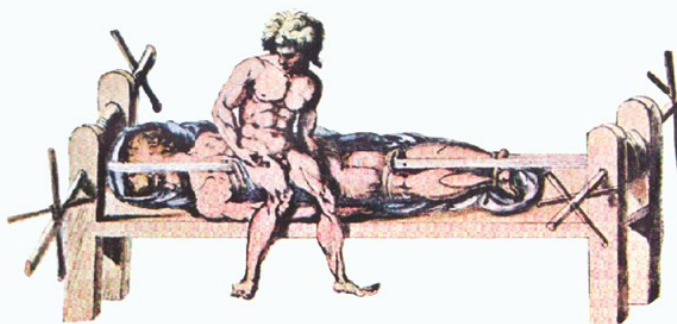


Рис. 5. Из византийского издания труда Галена II в. н. э.



Рис. 6. Метод Гиппократа «Растяжение кифоза» с помощью тракции.

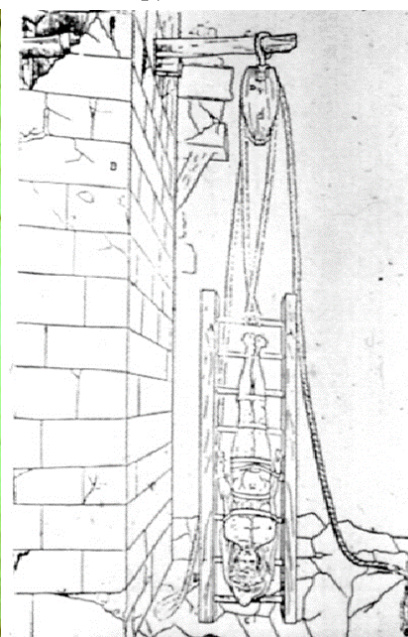


Рис. 7. Древняя техника вытяжения поясницы «Падающая лестница».



пациента прочно фиксировали к лестнице, которую затем поднимали и внезапно отпускали, создавая резкое, неконтролируемое тракционное усилие вдоль позвоночника. Этот приём представлял собой раннюю попытку достичь декомпрессии позвоночника посредством механического растяжения.

**Древняя Индия (аюрведа): от «Бхагна-чикитса» до прототипов тракции.**

Классические трактаты «Сушрута-самхита» и «Чарака-самхита» - краеугольные тексты аюрведы, обсуждающие травмы, вывихи, переломы, боли в спине и их лечение. «Сушрута» - более «хирургический» корпус, детально описывающий анатомию, инструменты, иммобилизацию и приемы вправления (Рис. 8), тогда как «Чарака» шире освещает внутреннюю патологию и общее ведение пациента (Рис. 9, 10). Хронологически тексты имеют многослойную компиляционную природу (формирование - рубежи до н. э./н. э., редакции до раннего средневековья), но для нас важнее конкретные предписания по лечению травм и болевых синдромов спины.

В аюрведических источниках травматология охватывается разделом Bhagana-Chikitsa («лечение переломов/повреждений»). При этом Сушрута системно формулирует четыре базовых принципа местной коррекции травм: вытяжение (traction), компрессия, удлинение/расширение (extension) и бинтование/повязка (bandaging) - набор, удивительно близкий к современной ортопедической логике (редукция, удержание, иммобилизация). В прямых разъяснениях современных филологических и историко-медицинских работ это подается как суммарный алгоритм приведения «соскользнувших, упавших, выпавших и сместившихся» структур к норме с фиксацией результата повязками и лонгетами [1].

Помимо травм, аюрведическая нозография выделяет несколько категорий болей в пояснице и «радикулитоподобных» состояний - Kati-sūla, Kati-graha, Trika-sūla, Gridhrasī



Рис. 8. Пальмовые листья «Сушрута-самхиты» или «Сахоттара-тантры» из Непала, хранящиеся в Музее искусств округа Лос-Анджелес. Текст датируется XII–XIII веками, а иллюстрации – XVIII–XIX веками.

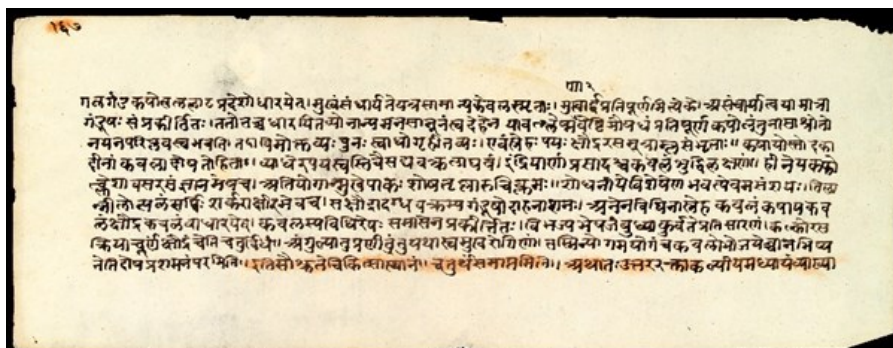


Рис. 9. Страница из древнего медицинского текста «Чарака-самхита».



Рис. 10. Нынешняя версия книги.

(боль по ходу седалищного нерва с иррадиацией в ногу), которые трактуются как болезненные синдромы, требующие мягкого вытяжения, массажа, тепла/масляных процедур и иммобилизации (в разных сочетаниях в зависимости от «дош»). Современные обзоры традиции подтверждают преемственность: при поясничной боли и радикулопатии рекомендуются процедуры с элементами трации/разгрузки (например, локальные масляные «ванночки» kati-vasti в сочетании с мягким вытяжением и мануальными приемами) [6].

**Вытяжение и ручные приемы.** Хотя древнеиндийские описания не дают чертежей механических столов (как у Гиппократов), они настойчиво рекомендуют осьовую и ручную тракцию поврежденного сегмента (конечности/позвоночного столба) для преодоления мышечного спазма и устранения смещения, после чего - бинтование и шинирование (включая повязки с природными материалами) для удержания репозированного положения. Концептуально это выглядит как прототип позднейшей ортопедической тракции: последовательность «вытяжение → сопоставление → фиксация». Современные аналитические публикации по «Сушруте» прямо резюмируют: «Сушрута сводит все к traction, compression, extension и bandaging».

Отдельно стоит отметить пласт традиции, относящийся к деформациям позвоночника (гиббус, кифотические изменения). Историческая работа по переломам позвонков отмечает упоминания тракции в древнеиндийской среде как способа коррекции выраженных деформаций - еще до появления «инструментальной» ортопедии; эти сведения подтверждают, что концепт вытяжения для «разгрузки» и выправления был известен и использовался эмпирически.

**Иммобилизация и перевязки.** Системы повязок, шин и фиксаций - одна из сильных сторон «Сушруты»: наряду с мягкими тканями использовались растительные и минеральные вещества для упрочнения повязок и уменьшения воспаления/боли, а также прописывалась щадящая мобилизация после фазы «покоя». Этот акцент на разумном сочетании покоя, фиксации и бережной нагрузки в связке с ручными приемами и вытяжением - важный шаг к современной ортопедии. Обзоры «Сушруты» аккумулируют эти предписания, сопоставляя их с принципами современного «reduction-retention-rehabilitation» [1].

**Древний Китай: «Чжэньгу» (правление костей), туйна и ранние формы тракции.**

В Китае рано формируется самостоятельная традиция мануального вправления костей и суставов - Zhènggǔ (正骨, «править кость»). Классические источники, начиная с эпохи Хань и далее, описывают манипуляции, тракцию, рычажные приемы, мягкотканую подготовку. Современный обзор китайской мануальной репозиции подчеркивает, что трация - один из «восьми основных методов» традиционного «кости-правления», дополняемый толкательными/вращательными приемами и пост-процедурной фиксацией.

Исторически с развитием школы связывают имена врачей и «костоправов», а в легендарном и раннеисторическом слое - фигуру Хуа То (華佗), которому приписывают хирургические новации и методы обезболивания; во врачебной практике его школы большое место занимали мануальные приемы и лечебная гимнастика (хрестоматийные «игры пяти зверей»), впоследствии интегрированные в клиническую мануальную терапию. Современные исторические обзоры ТКМ отмечают вклад Хуа То как «пионера хирургии», влияющего на комбинацию мануальных, гимнастических и (позднее) иглорефлексотерапевтических подходов к патологии опорно-двигательного аппарата.

Туйна как матрица мануальной школы. Tui-na (推拿, «толкать-захватывать/тянуть») - система мануальной терапии с детально разработанными приемами «толкания, растяжения, вытягивания, катания, вибрации», ориентированными на подготовку мягких тканей, фасциальное «распускание» и создание условий для безопасной тракции/вправления. Исторические заметки по туйна подчеркивают древность метода и его укорененность в традиционной ортопедии, а современные клинические работы демонстрируют эффект туйна для поясничных болей и дискогенных синдромов - иногда в сравнении с классической тракцией (улучшение боли/функции по многим шкалам) [3].

Репозиция позвоночных деформаций и клинические кейсы. Современные клинико-технические описания китайской школы нередко показывают сочетание мануальной



репозиции/трации с методами иммобилизации или малоинвазивной фиксации (в вертебрологии - вплоть до комбинации с вертебропластикой). Показателен клинический кейс при болезни Куммеля (компрессионная деформация позвонка) - мануальная редукция по канонам ТКМ для восстановления высоты тела позвонка с последующей перокутанной вертебропластикой: это современная «гибридная» реализация принципов, которые возникли как мягкие тракционные и репозиционные приемы [9].

Параллельно существует устойчивый «народный» пласт zhenggu/«bone-setting», адаптированный сегодня в клиники ТКМ Восточной и Юго-Восточной Азии; при поясничной боли и дискогенных синдромах применяются вытяжение, ротационно-рычажные приемы, мягкотканая подготовка, а затем - корректирующие бинтования/пояса. Краткие современные обзоры такой практики отражают эту преемственность и в амбулаторной среде [4].

### Древние методы лечения позвоночника в Средней Азии.

История лечения заболеваний позвоночника в Средней Азии уходит своими корнями в глубочайшую древность. Уже в эпоху Хорезма, Согда, Самарканда и Бухары существовали врачеватели, использовавшие мануальные, тракционные и тепловые методы, аналогичные современным ортопедическим и реабилитационным подходам.

В «Каноне врачебной науки» (1025 г.) Ибн Сина подробно описывал болезни позвоночника, включая «искривление хребта» (inhiraf al-faqārāt), «сжатие позвонков» и «боль в пояснице» (waja' al-asfal). Он рекомендовал вытяжение позвоночника (джазб) с помощью помощников или ремней, массаж, смазывание горячими маслами и купание в теплых источниках.

«Если позвонки смещены, врач должен применить умеренное вытяжение, дабы вернуть им естественное положение» (Ибн Сина, Канон медицины, кн. III).

В период Средневековья, когда европейская медицина переживала застой, учёные и хирурги Востока и арабского мира активно переводили и развивали труды древнегреческих и римских врачей. Среди них особенно выделяются Разес (аль-Рази), Авиценна (Ибн Сина) и Альбукасис (аль-Захрави), которые применяли и совершенствовали идеи, изложенные Павлом Эгинским. Хотя Авиценна и Альбукасис не проводили хирургических операций лично, их вклад в развитие теории был огромен. В частности, Авиценна описал собственный метод вправления позвонков при их смещении (Рис. 11, 12). Позднее, в XIII веке, Роланд из Пармы предложил несколько вариантов репозиции позвонков. Его главная заслуга заключается в том, что он первым в истории медицины подчеркнул неотложность лечения переломов позвоночника, что стало важным шагом в развитии травматологии.

Самые ранние сведения о лечении переломов позвоночника содержатся в медицинском трактате «Cerrahiyetü'l-Hannîye», написанном турецким врачом Шерафеддином Сабунджиоулом (Али бин Ильясом) в конце XIV - начале XV века. В этом



Рис. 11. Страница из рукописи.

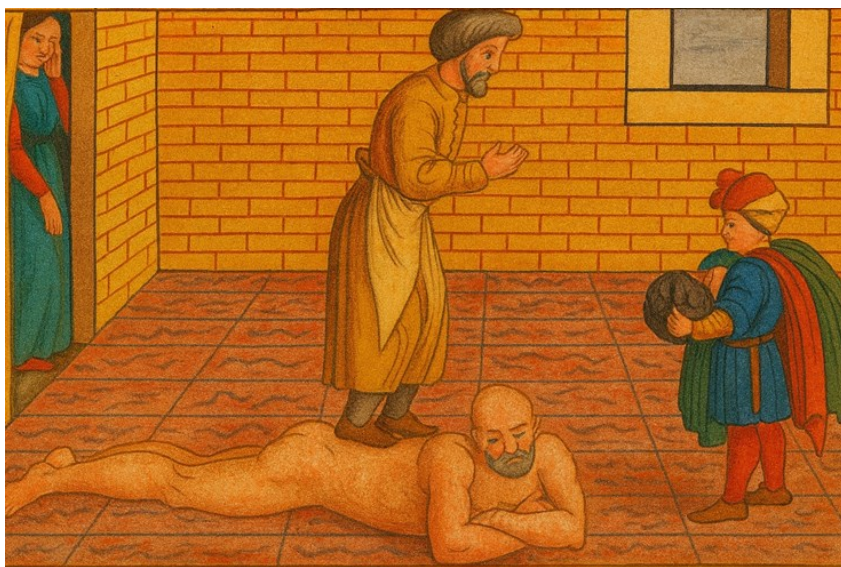


Рис. 12. Метод репозиции Авиценны для лечения вывихов позвоночника.



труде подробно описаны методы лечения смещений и вывихов позвонков. В частности, Сабунджиоулу представил способ устранения кифотической деформации (горба) при помощи вытяжения, выполняемого с использованием устройства, напоминающего тракционный стол Гиппократ (Рис. 13).

**Заключение.** История развития методов лечения позвоночника - это отражение общего пути эволюции медицины: от эмпирических наблюдений и простейших мануальных приёмов к системным анатомическим и хирургическим подходам. Уже в древних цивилизациях Египта, Греции, Индии и Китая формировались базовые принципы, на которых, по сути, построена современная ортопедия - вытяжение, фиксация, массаж, иммобилизация и постепенная реабилитация. Эти методы, пусть и в примитивной форме, демонстрировали понимание биомеханики позвоночного столба и роли спинного мозга в регуляции двигательной функции. Эллинистическая медицина во главе с Гиппократом заложила фундамент рационального подхода - лечение через наблюдение, механику и восстановление структуры. Индийская школа Сушруты и китайская практика Чжэньгу добавили комплексное видение тела как системы взаимосвязанных элементов, требующей мягкой коррекции и восстановления равновесия. Средневековая медицина Востока и Средней Азии, в лице Авиценны, Разеса, Альбукасиса и Сабунджиоулу, объединила достижения античности и Востока, разлив идеи вытяжения и коррекции позвонков до уровня осознанных ортопедических методов. Вклад этих культур стал основой для формирования современной спинальной хирургии, физиотерапии и реабилитации. Принципы, выведенные тысячелетия назад, - умеренное вытяжение, покой, прогревание и восстановление движений - сохраняют значение и сегодня, подтверждая преемственность медицинской мысли.



Рис. 13 Лечение вывихов позвоночника. Из книги «Джеррахийетуль Ханние».

#### Использованная литература:

1. A Brief History of Chinese Therapeutic Massage (Tui Na) - историческая заметка о туйна как базовой мануальной школе.
2. A Brief Review of the History of TCM Manual Reduction in the Treatment of Fractures - обзор эволюции «правления костей» в Китае; традиция среди ключевых методов. 2023.
3. Al-Biruni, Kitab al-Saydanah. 1048 г.
4. Al-Razi (Rhazes). Al-Hawi fi al-Tibb (Comprehensive Book on Medicine). Baghdad, 925.
5. An Ayurvedic approach to Low Back Pain - современный обзор терминов (Kati-śūla, Gridhrasī), методик и схем лечения. JAIMS. 2021.
6. Charaka Samhita - классический текст (англ. перевод; общие разделы по боли, режиму, терапии).
7. Gupta Sudesh, Gupta Bhawana, Thapa Anuradha, Singh Hardip, Bansal Shivani. Sushruta's General Principles of Fracture Care Treatment & Management. AYUSHDHARA, 2015;2(6):385-389.
8. Haldon, J. Medicine and Healing in the Islamic World. Routledge, 2015.
9. Hao, S. S., Zhang, R. J., Dong, S. L., Li, H. K., Liu, S., Li, R. F., Ren, H. H., & Zhang, L. Y. (2022). Traditional Chinese medicine manipulative reduction combined with percutaneous vertebroplasty for treating type III Kummell's disease: A case report. World journal of clinical cases, 10(21), 7531–7538. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i21.7531>
10. History and Origins of TCM (Hua Tuo) - популярно-научный исторический очерк о роли Хуа То. 2025.
11. [https://en.wikipedia.org/wiki/Edwin\\_Smith\\_Papyrus](https://en.wikipedia.org/wiki/Edwin_Smith_Papyrus)
12. [https://urbanliving.com.sg/health/tcm/bone-setting-singapore-benefits-treatment-method/?utm\\_source](https://urbanliving.com.sg/health/tcm/bone-setting-singapore-benefits-treatment-method/?utm_source)
13. [https://www.acupuncture.com/qigong\\_tuina/tuinahistory.htm?utm\\_source](https://www.acupuncture.com/qigong_tuina/tuinahistory.htm?utm_source)

14. [https://www.freddykaltenborn.com/ancient-roots-of-joint-traction/?utm\\_source](https://www.freddykaltenborn.com/ancient-roots-of-joint-traction/?utm_source)
15. Ibn Sina (Avicenna). Canon of Medicine. Trans. by Gruner O.C. Oxford, 1930.
16. Karimov, A., & Alimova, N. Traditional Medicine of Central Asia: Historical Roots and Modern Applications. Tashkent, 2020.
17. Rahmonov, S. Suyakchi - Traditional Bone Setters of Uzbekistan. Samarkand Medical Journal, 2022.
18. Singh V. (2017). Sushruta: The father of surgery. National journal of maxillofacial surgery, 8(1), 1–3. [https://doi.org/10.4103/njms.NJMS\\_33\\_17](https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_33_17)
19. Soniya M. Vetal, S. S. Kalyani, Sunilkumar M. Chabnur. An Ayurvedic approach to Low Back Pain. J Ayurveda Integr Med Sci 2021;4:260-267.
20. Sushruta: the father of surgery - обзор исторических и клинических аспектов «Сушрута-самхиты». Indian J Plast Surg. 2017.
21. Sushruta's general principles of fracture care - аналитическая публикация: «traction, compression, extension, bandaging» как базовые категории. Ayushdhara.
22. The history of vertebral fractures - историческая статья с упоминанием тракции при гиббус-деформации в древнеиндийской среде. J Turk Spinal Surg. 2019.
23. Traditional Chinese medicine manipulative reduction (TCMMR) + PVP - клинический кейс комбинированной репозиции при болезни Куммеля. Frontiers/PMC. 2022.
24. Truumees E. (2015). A history of lumbar disc herniation from Hippocrates to the 1990s. Clinical orthopaedics and related research, 473(6), 1885–1895. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3633-7>
25. Tuina vs. lumbar traction in LDH - современный обзор/мета-данные: преимущества туйна по боли/функции. Frontiers in Neurology. 2025.
26. van Middendorp, J. J., Sanchez, G. M., & Burridge, A. L. (2010). The Edwin Smith papyrus: a clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society, 19(11), 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1523-6>
27. Wikimedia/LACMA: Palm leaves of the Sushruta Samhita - артефакт рукописной традиции.
28. Wikimedia/Wellcome Collection: Paediatric tuina woodcut (1817) - историческая иллюстрация к туйна.
29. Wikimedia/Wellcome: Traditional Chinese medical illustration (Hand massage) - визуализация приема.

## ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$ 1 IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND RENAL FIBROSIS

I. Sh. Bobojonov<sup>1</sup>, Z. Q. Xodjayeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tashkent state medical university, Tashkent,

<sup>2</sup>Urgench state medical institute, Urgench, Uzbekistan

**Key words:** transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), chronic kidney disease, renal fibrosis, Smad signaling, glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, extracellular matrix (ECM) accumulation.

**Tayanch soʻzlar:** transformatsiyalovchi oʻsish omili beta-1 (TGF- $\beta$ 1), surunkali buyrak kasalligi, buyrak fibrozi, Smad signal yoʻli (yoki Smad signallanish tizimi), glomeruloskleroz, tubulointerstitsial fibroz, hujayradan tashqari matritsaning (ECM) toʻplanishi.

**Ключевые слова:** трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1), хроническая болезнь почек, почечный фиброз, сигнальный путь Smad, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз, накопление внеклеточного матрикса (ECM).

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive condition characterized by nephron loss, extracellular matrix (ECM) accumulation, and declining renal function. Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) has been widely recognized as a master regulator of fibrosis and is strongly implicated in the pathogenesis of CKD. Elevated TGF- $\beta$ 1 expression promotes glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis by stimulating collagen and fibronectin production, thereby exacerbating structural damage and functional decline. Mechanistically, TGF- $\beta$ 1 activates the T $\beta$ RII/T $\beta$ RI receptor complex, triggering downstream Smad-dependent signaling pathways that regulate transcription of profibrotic genes. Inhibitory Smad7 counterbalances this pathway, but its suppression leads to uncontrolled fibrogenesis. Beyond fibrosis, TGF- $\beta$ 1 plays multifaceted roles in kidney physiology, participating in immune regulation, epithelial-to-mesenchymal transition, and tissue repair processes. Understanding these dual effects is essential for designing therapies that selectively block pathological TGF- $\beta$ 1 activity without disrupting its protective functions. This review summarizes current knowledge of TGF- $\beta$ 1 signaling in CKD and highlights potential therapeutic targets aimed at modulating its activity to prevent disease progression.

## SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI VA BUYRAK FIBROZINING RIVOJLANISHIDA TRANSFORMATSIYALOVCHI OʻSISH OMILI- $\beta$ 1 NING ROLI

I. Sh. Bobojonov<sup>1</sup>, Z. Q. Xodjayeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent,

<sup>2</sup>Urganch davlat tibbiyot instituti, Urganch, Oʻzbekiston

Surunkali buyrak kasalligi (SBK) — bu nefronlar yoʻqolishi, hujayralararo matritsa (ECM) toʻplanishi va buyrak funksiyasining pasayishi bilan kechuvchi progressiv holatdir. Transformatsiyalovchi oʻsish omili- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) fibrozning asosiy regulatori sifatida tan olingan boʻlib, SBK patogenezida muhim rol oʻynaydi. TGF- $\beta$ 1 ning oshgan ekspressiyasi kollagen va fibronektin ishlab chiqarilishini ragʻbatlantirish orqali glomeruloskleroz va tubulointerstitsial fibrozning rivojlanishiga sabab boʻladi, bu esa buyrak tuzilmasining shikastlanishini kuchaytiradi hamda funksional holatning yomonlashuviga olib keladi. Mexanizm nuqtai nazaridan, TGF- $\beta$ 1 T $\beta$ RII/T $\beta$ RI retseptor kompleksini faollashtiradi, bu esa profibrotik genlar transkripsiyasini boshqaradigan Smadga bogʻliq signallar yoʻllarini ishga tushiradi. Ingibirlangan Smad7 ushbu yoʻlga qarshi turadi, biroq uning susayishi fibrozning nazoratsiz rivojlanishiga olib keladi. Fibroz rivojlanishidan tashqari, TGF- $\beta$ 1 buyrak fiziologiyasida koʻp qirrali funksiyalarni bajaradi: immun tartibga solishda, epiteliy-mezenchimal oʻtishda hamda toʻqimalarning tiklanish jarayonlarida qatnashadi. Ushbu omilning ikki tomonlama (foydali va zararli) taʼsirini chuqur anglash, uning patologik faolligini toʻxtatib, himoya funksiyasini buzmaydigan terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega. Mazkur sharhda TGF- $\beta$ 1 ning SBKdagi signal mexanizmlariga doir zamonaviy ilmiy maʼlumotlar umumlashtirilgan hamda kasallikning progressiyasini oldini olish maqsadida uning faolligini modulyatsiya qiluvchi potentsial terapevtik nishonlar taqdim etilgan.

## РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ 1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНОГО ФИБРОЗА

И. Ш. Бобожонов<sup>1</sup>, З. К. Ходжаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент,

<sup>2</sup>Ургенчский государственный медицинский институт, Ургенч, Узбекистан

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это прогрессирующее состояние, характеризующееся потерей нефронов, накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ) и снижением функции почек. «Фактор трансформирующего роста» - $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) широко признан ключевым регулятором фиброза и играет важную роль в патогенезе ХБП. Повышенная экспрессия TGF- $\beta$ 1 способствует развитию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза за счёт стимуляции продукции коллагена и фибронектина, что усиливает структурные повреждения и ухудшает функциональное состояние почек. Механистически TGF- $\beta$ 1 активизирует рецепторный комплекс T $\beta$ RII/T $\beta$ RI, запускающий Smad-зависимые сигнальные пути, регулирующие транскрипцию профибротических генов. Ингибирующий Smad7 противодействует этому пути, однако его подавление приводит к не-

контролируемому развитию фиброза. Помимо развития фибротических изменений, TGF- $\beta$ 1 выполняет многочисленные функции в физиологии почек, участвуя в иммунной регуляции, эпителиально-мезенхимальном перееходе и процессах регенерации тканей. Понимание этих двойственных эффектов имеет важное значение для разработки терапевтических стратегий, направленных на селективную блокаду патологической активности TGF- $\beta$ 1 без нарушения его защитных функций. В данном обзоре суммированы современные данные о сигнальных механизмах TGF- $\beta$ 1 при ХБП и представлены потенциальные терапевтические мишени, позволяющие модулировать его активность с целью предотвращения прогрессирования заболевания.

**Introduction.** Chronic kidney disease (CKD) is a major global health burden, affecting more than 850 million people worldwide and ranking among the top 10 causes of death (Bikbov et al., 2020). CKD is characterized by gradual loss of renal function over months or years, often progressing to end-stage renal disease (ESRD), which requires dialysis or kidney transplantation. A defining feature of CKD is renal fibrosis, marked by excessive deposition of extracellular matrix (ECM) proteins such as collagens and fibronectin. This fibrotic remodeling distorts normal renal structure, reduces glomerular filtration rate (GFR), and drives irreversible organ damage (Gu et al., 2020).

Among numerous profibrotic cytokines, transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) is considered the “master regulator” of fibrosis. TGF- $\beta$ 1 levels are elevated in CKD, where they activate glomerular and tubular cells to produce ECM components, leading to glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis (Loeffler & Wolf, 2014). Apart from these effects, TGF- $\beta$ 1 also exerts several protective functions. For example, it has anti-inflammatory properties, promotes immune tolerance by inhibiting excessive T-cell activation, supports tissue repair and regeneration, and helps maintain extracellular matrix homeostasis. Understanding the molecular mechanisms underlying TGF- $\beta$ 1 signaling is essential for developing therapeutic strategies that prevent CKD progression while preserving its physiological functions.

### **Molecular Biology of TGF- $\beta$ 1.**

#### *Gene and Protein.*

Structure TGF- $\beta$ 1 is encoded by the TGFB1 gene, located on chromosome 19q13.1–13.3. This gene encodes a 390-amino acid precursor protein that undergoes multiple post-translational modifications. It is first synthesized as a latent precursor, consisting of a signal peptide, latency-associated peptide (LAP), and the mature TGF- $\beta$ 1 domain. Proteolytic cleavage by furin-like convertases separates LAP from the mature peptide, although the two remain non-covalently associated in a latent complex. The mature TGF- $\beta$ 1 protein functions as a disulfide-linked homodimer and belongs to the TGF- $\beta$  superfamily, a group of multifunctional cytokines that regulate cell proliferation, differentiation, immune homeostasis, angiogenesis, and extracellular matrix (ECM) turnover (Massagué, 2012). Dysregulation of TGFB1 expression or signaling has been implicated in a wide range of pathological conditions, including fibrosis, cancer progression, and autoimmune disease, highlighting its dual role as both a homeostatic regulator and a potential driver of disease.

#### *Activation and Signaling.*

The activation of TGF- $\beta$ 1 is tightly regulated, as uncontrolled activation can result in pathological tissue remodeling. Latent TGF- $\beta$ 1 is stored in the ECM in association with latent TGF- $\beta$  binding proteins (LTBPs). It is activated by several mechanisms, including proteolytic cleavage by matrix metalloproteinases (MMPs), mechanical force exerted by integrins (such as  $\alpha$ v $\beta$ 6 and  $\alpha$ v $\beta$ 8), and changes in pH. Once activated, TGF- $\beta$ 1 binds to the type II TGF- $\beta$  receptor (T $\beta$ RII), a constitutively active serine/threonine kinase, which subsequently recruits and phosphorylates the type I receptor (T $\beta$ RI/ALK5). This receptor heterotetramer phosphorylates receptor-regulated Smads (Smad2 and Smad3), which then form heteromeric complexes with the common-mediator Smad4. The Smad complex translocates into the nucleus, where it associates with co-activators or co-repressors to regulate transcription of target genes involved in ECM production, such as COL1A1 (collagen I), fibronectin, and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) (Gu et al., 2020).

In addition to the canonical Smad-dependent pathway, TGF- $\beta$ 1 activates multiple non-Smad signaling cascades, including MAPK (ERK, JNK, p38), PI3K/AKT, and Rho-like GTPase pathways. These alternative routes amplify TGF- $\beta$ 1's cellular effects, particularly in promoting epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), cytoskeletal remodeling, cell motility, and further ECM deposition (Derynck & Zhang, 2003). The integration of canonical and non-canonical pathways allows TGF- $\beta$ 1 to exert context-dependent effects, such as tumor suppression in early carcinogenesis and tumor promotion in advanced cancers.



*Physiological and Protective Functions.*

Although often discussed in the context of fibrosis and pathological remodeling, TGF- $\beta$ 1 also plays critical protective roles. It is a potent immunoregulatory cytokine that suppresses pro-inflammatory responses by inhibiting the production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IFN- $\gamma$ , while promoting the differentiation of regulatory T cells (Tregs) through upregulation of the transcription factor Foxp3. This helps maintain peripheral immune tolerance and prevents autoimmunity. Additionally, TGF- $\beta$ 1 contributes to wound healing by stimulating fibroblast proliferation, angiogenesis, and deposition of provisional ECM, which collectively facilitate tissue repair. By maintaining epithelial barrier integrity and controlling immune cell infiltration, TGF- $\beta$ 1 limits excessive tissue injury and promotes resolution of inflammation (Li et al., 2019).

**Role of TGF- $\beta$ 1 in CKD Pathogenesis.***Glomerular Effects.*

Within the glomerulus, TGF- $\beta$ 1 is a central mediator of structural remodeling and functional decline. It stimulates mesangial cell proliferation and excessive synthesis of extracellular matrix (ECM) components, including collagen IV, laminin, and fibronectin, leading to mesangial expansion and glomerulosclerosis (Loeffler & Wolf, 2014). Overproduction of these ECM proteins thickens the glomerular basement membrane (GBM), disrupts the charge- and size-selective filtration barrier, and contributes to proteinuria—an early clinical manifestation of CKD. Persistent activation of TGF- $\beta$ 1 in the glomerulus also increases expression of connective tissue growth factor (CTGF), a downstream profibrotic mediator that further amplifies matrix accumulation.

*Tubulointerstitial Effects.*

TGF- $\beta$ 1 plays a crucial role in tubulointerstitial fibrosis, a hallmark of CKD progression and a strong predictor of renal function decline. Through canonical Smad2/3 signaling, TGF- $\beta$ 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in tubular epithelial cells, causing them to lose epithelial markers such as E-cadherin and gain mesenchymal markers including  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) and vimentin. These transformed cells acquire a myofibroblast-like phenotype and secrete abundant ECM proteins, thereby promoting interstitial fibrosis and tubular atrophy (Sureshbabu et al., 2016).

Additionally, TGF- $\beta$ 1 enhances the recruitment and activation of interstitial macrophages and fibroblasts, both of which act as major sources of further TGF- $\beta$ 1 production. This creates a self-perpetuating positive feedback loop, often referred to as the "fibrotic vicious cycle," which maintains chronic inflammation and tissue scarring. Non-canonical signaling pathways, such as PI3K/AKT and p38 MAPK, further amplify these effects by increasing fibroblast survival, proliferation, and resistance to apoptosis (Meng et al., 2016).

TGF- $\beta$ 1 also reduces matrix degradation by suppressing matrix metalloproteinases (MMPs) and upregulating tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), thereby skewing the balance toward net ECM accumulation. This maladaptive response ultimately leads to nephron dropout, irreversible loss of renal function, and progression to end-stage kidney disease (ESKD).

**Challenges in Maintaining TGF- $\beta$ 1 Homeostasis.**

TGF- $\beta$  plays a crucial role in immune cell development, homeostasis, differentiation, and tolerance. When TGF- $\beta$ 1 levels are reduced, immune cells become overactivated, leading to autoimmune disease, as shown in mouse models lacking TGF- $\beta$ 1 or its receptors. These animals display severe inflammatory responses, marked by extensive lymphocyte and macrophage infiltration across multiple organs, particularly the heart and lungs (Jianchun Li et al., 2024).

**Regulation of TGF- $\beta$ 1 Activity.**

The TGF- $\beta$ 1 pathway is tightly regulated by inhibitory Smad7, which prevents excessive signaling by blocking receptor-Smad phosphorylation. In CKD, Smad7 expression is reduced, resulting in unchecked TGF- $\beta$ 1 activity (Lan, 2011). MicroRNAs such as miR-29 suppress collagen synthesis, but TGF- $\beta$ 1 downregulates miR-29 expression, promoting fibrosis (Huang et al., 2023). Epigenetic changes, including DNA methylation and histone modifications, also enhance TGFB1 gene expression and sustain fibrogenesis.

**Therapeutic Implications.**

Given its central role in fibrosis, TGF- $\beta$ 1 is an attractive therapeutic target. Approaches under investigation include neutralizing antibodies against TGF- $\beta$ 1, receptor kinase inhibitors, and antisense oligonucleotides to block TGFB1 expression. Standard CKD treatments such as renin—

TGF- $\beta$ 1 expression	Overexpression	Underexpression
Immune response	↓Decreases	↑Increases
Extra cellular matrix (ECM) production	↑Increases	↓Decreases (less fibrosis)
Cell proliferation	↓Epithelial cells decrease ↑fibroblasts increase	↑Epithelial cells increase ↓fibroblasts decrease
Inflammation	↓Decreases	↑Increases
Lymphocyte and macrophage infiltration	↓Decreases	↑Increases

angiotensin system inhibitors (ACE inhibitors, ARBs) indirectly suppress TGF- $\beta$ 1 activity and have shown benefit in slowing CKD progression (Ziyadeh et al., 2000). Novel agents such as BMP-7 analogs, microRNA-based therapies, and SGLT2 inhibitors offer additional antifibrotic potential. The main challenge remains to selectively inhibit pathological TGF- $\beta$ 1 signaling without impairing its protective roles in immune regulation and tissue repair.

**Conclusion.** TGF- $\beta$ 1 is a key mediator in the development of glomerular and tubulointerstitial fibrosis in CKD. Its overactivation promotes ECM deposition, EMT, and progressive nephron loss. Tight regulation of this pathway is essential for renal homeostasis, and its dysregulation represents a major driver of CKD progression. Therapeutic strategies targeting TGF- $\beta$ 1 or its downstream signaling components hold promise in halting fibrosis and preserving kidney function. Future research should focus on selective inhibitors that block pathogenic signaling while maintaining physiological tissue-repair mechanisms.

#### References:

1. Bikbov, B., et al. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
2. Derynck, R., & Zhang, Y. E. (2003). Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- $\beta$  family signaling. *Nature*, 425(6958), 577–584. <https://doi.org/10.1038/nature02006>
3. Fuad N. Ziyadeh, Brenda B. Hoffman, Dong Cheol Han, M. Carmen Iglesias-de la Cruz, Soon Won Hong, Motohide Isono, Sheldon Chen, Tracy A. McGowan, Kumar Sharma (2000). Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal anti-TGF- $\beta$  antibody in db/db diabetic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(14), 8015–8020. <https://doi.org/10.1073/pnas.120055097>
4. Gu, Y. Y., Liu, X. S., Huang, X. R., Yu, X. Q., & Lan, H. Y. (2020). Diverse role of TGF- $\beta$  in kidney disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 123. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00123>
5. Jianchun L., Yuanxia Z., Jiraporn K., Hongwei S., Li W., Nathupakorn D. (2024). TGF- $\beta$ /Smad signaling in chronic kidney disease: Exploring post-translational regulatory perspectives (Review), 2024: *Molecular Medicine Reports*, 143, 3. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2024.13267>
6. Lan, H. Y. (2011). Diverse roles of TGF- $\beta$ /Smads in renal fibrosis and inflammation. *International Journal of Biological Sciences*, 7(7), 1056–1067. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.1056>
7. Loeffler, I., & Wolf, G. (2014). Transforming growth factor- $\beta$  and the progression of renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(suppl\_1), i37–i45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft267>
8. Massagué, J. (2012). TGF $\beta$  signalling in context. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(10), 616–630. <https://doi.org/10.1038/nrm3434>
9. Rongshuang Huang, Ping Fu, Liang Ma (2023). Kidney fibrosis: From mechanisms to therapeutic medicines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 107. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01379-7>
10. Sureshbabu, A., Muhsin, S. A., & Choi, M. E. (2016). TGF- $\beta$  signaling in the kidney: Profibrotic and protective effects. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 310(7), F593–F606. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00365.2015>
11. Xiao-Ming Meng, David J Nikolic-Paterson, Hui Yao Lan (2016). TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, 12(6), 325–338. <https://www.nature.com/articles/nrneph.2016.48>

## THE ROLE OF TRIBULUS TERRESTRIS IN THE MANAGEMENT OF MALE SEXUAL DISORDERS

R. Gafarov, P. Shukla

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

**Key words:** Tribulus terrestris, erectile dysfunction, testosterone, steroidal saponins.

**Tayanch soʻzlar:** Tribulus terrestris, erektil disfunktsiya, testosteron, steroid saponinlar.

**Ключевые слова:** Tribulus terrestris, эректильная дисфункция, тестостерон, стероидные сапонины.

This non-systematic literature review comprehensively summarises the phytotherapeutic potential of Tribulus terrestris in the management of erectile dysfunction (ED) and male sexual disorders. Review integrates evidence from pharmacological, experimental and clinical studies to elucidate the mechanisms of action, bioactive composition and therapeutic relevance of Tribulus terrestris in the context of ED and disorders of male sexuality.

### TRIBULUS TERRESTRIS PREPARATLARINING ERKAKLAR JINSIY BUZILISHLARINI DAVOLASHDAGI OʻRNI

R. Gafarov, P. Shukla

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Ushbu tizimsiz adabiyotlar sharhida Tribulus terrestrisning erektil disfunktsiya (ED) va erkaklar jinsiy buzilishlarini davolashdagi fitoterapevtik salohiyati har tomonlama umumlashtirilgan. Sharhda Tribulus terrestrisning ED va erkaklar jinsiy buzilishlari kontekstida taʼsir mexanizmlari, bioaktiv tarkibi va terapevtik ahamiyatini aniqlash uchun farmakologik, eksperimental va klinik tadqiqotlardan olingan dalillar birlashtirilgan.

### РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ TRIBULUS TERRESTRIS В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКИХ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Р. Гафаров, Р. Шукла

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

В представленном несистематическом обзоре литературы отражен фитотерапевтический потенциал лекарственного растения Якорцы стелющиеся (Tribulus terrestris) в лечении эректильной дисфункции (ЭД) и мужских сексуальных расстройств. В обзоре обобщены данные фармакологических, экспериментальных и клинических исследований, описывающих механизмы действия, биоактивный состав и терапевтическую значимость якорцев стелющихся (Tribulus terrestris) при эректильной дисфункции (ЭД) и других мужских сексуальных расстройствах.

**Introduction.** Erectile dysfunction (ED) is a widely prevalent clinical condition, characterised by the consistent inability to attain or maintain an erection sufficient to permit satisfactory sexual performance. Erection is primarily mediated by parasympathetic nerve fibres, which release acetylcholine to stimulate nitric oxide (NO) production. NO induces smooth muscle relaxation via the cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway, allowing the corpora cavernosa to engorge with blood and maintain rigidity. ED can arise from psychological causes (such as stress and anxiety), vascular conditions (like atherosclerosis and hypertension), endocrine disorders (including hypogonadism), neurological damage (from surgery, trauma, or disease), diabetes mellitus, and certain medications.

The primary approach to medical management of erectile dysfunction involves phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors - including sildenafil, tadalafil, vardenafil, and avanafil etc. PDE-5 inhibitors are acting via augmenting nitric oxide (NO) - cGMP signalling, thereby promote smooth muscle relaxation and improve penile blood flow. Other treatment modalities include intracavernosal injections, intraurethral medications, vacuum erection devices, and surgical interventions such as penile prosthesis implantation, testosterone replacement [1,2]. In recent years, attention has turned to alternative therapies, including phytotherapeutic agents like Tribulus terrestris, for patients seeking adjunctive or non-pharmacological options.

Tribulus terrestris L. (family Zygophyllaceae), commonly known as puncture vine or Gokshura, is a creeping herbaceous plant widely distributed in tropical and subtropical regions, including India, China, the Mediterranean, and parts of Europe and America. This plant is widely distributed throughout Uzbekistan and possesses substantial natural reserves [3]. Traditionally, it has been used in Ayurvedic and Chinese medicine as an aphrodisiac and tonic for treating ED, male infertility, and urinary tract disorders [4].

**Materials and methods.** Non-systematic research was performed from the following scientific databases: PubMed, ScienceDirect, SAGE Journals, ResearchGate, Google Scholar, Mayo

Clinic, Cleveland Clinic and in Library. Only articles published in English were included to ensure data reliability.

The following search string was applied across databases: (“*Tribulus terrestris*”) AND (“erectile dysfunction” OR “ED” OR “hypoactive sexual desire disorder” OR “low libido”) AND (“testosterone booster” OR “testosterone” OR “testosterone production”). The search encompassed literature published between 1974 and 2025, and reference lists of retrieved articles were also screened to identify relevant studies.

The data extracted were organised under three principal domains:

1. Phytochemical composition of *T. terrestris*, including key bioactive constituents and their geographical variability.
2. Pharmacological and mechanistic evidence, highlighting androgenic, vasodilatory, and antioxidant effects.
3. Clinical outcomes, focusing on changes in erectile function scores, testosterone levels, and overall sexual performance.

**Results.** The majority of assertions regarding the pro-hormonal properties of *Tribulus terrestris* originate from research conducted during the 1970s in Bulgaria. Investigators from Sofia initially isolated and characterized a steroidal saponin mixture from the aerial parts of *T. terrestris* (designated TB-68), primarily for veterinary applications [5,6,7].

Research findings revealed that administration of this saponin fraction resulted in increased sperm concentration, motility, and viability in rats, as well as improved sexual behavior in boars. These outcomes prompted the hypothesis that the main constituents, protodioscin and protogracillin, may underlie these effects, potentially by being metabolized into dehydroepiandrosterone (DHEA), a precursor of androgenic hormones [5,7].

Consequent to these initial animal investigations, a novel alcohol-based extract of steroidal saponins from *Tribulus terrestris*, standardised to contain at least 45% protodioscin, was formulated and authorised for human use. The introduction of this botanical supplement for human consumption, coupled with promising findings from early studies, prompted the initiation of the first clinical trials; however, the outcomes of these trials were inconsistent [5].

The pharmacological properties of *T. terrestris* are primarily ascribed to its content of steroidal saponins - most notably protodioscin, prototribestin, pseudoprotodioscin, tribestin, dioscin, and tribulosin - as well as its flavonoid, polyphenol, and alkaloid constituents [8,9]. Variations in biological activity are attributable to differences in the concentration and compositional profile of active saponins, which are modulated by the geographical origin of the plant material [6]. These bioactive constituents are believed to improve sexual function via multiple pathways, such as stimulating the release of luteinizing hormone (LH), enhancing endogenous testosterone synthesis, and increasing the expression of nitric oxide synthase (NOS). This results in elevated nitric oxide (NO) production and cGMP-mediated relaxation of smooth muscle within the corpus cavernosum. Additionally, the antioxidant properties of these compounds may safeguard endothelial function and promote vascular health in penile tissue [9].

Steroidal saponins. These compounds are glycosides composed of a steroidal backbone attached to one or more sugar residues, which confer both hydrophilic and lipophilic characteristics. This amphiphilic nature enables them to interact with cellular membranes and influence the absorption and bioavailability of other active molecules. Listed in Table 1 are some of the steroidal saponins found in drugs used for the treatment of male sexual disorders. Among the various saponins identified in *T. terrestris*, protodioscin is considered the predominant and most biologically active compound, contributing substantially to its androgenic and vasodilatory effects [10].

The efficacy of *Tribulus terrestris* L. (TT) supplementation on erectile dysfunction (ED), androgen profile, and sexual function was assessed in several clinical and preclinical studies included in this review. The principal bioactive agents underlying these effects are steroidal saponins, with protodioscin representing the most prominent component; this saponin comprises up to 90% of the total saponin fraction in extracts obtained from the aerial parts of *Tribulus terrestris* [9]. Studies indicate that the aerial parts of *Tribulus terrestris* contain higher concentrations of protodioscin, making them a more favourable and recommended choice for supplementation. These saponins were shown to elevate not only testosterone, but also luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone, and its sulphated derivative [9]. Although protodioscin is recognized as the principal saponin underlying the biological effects of *Tribulus terrestris*, Zhang et al. [13] demonstrated that



1 table.

**Phytochemicals of *Tribulus terrestris* with implications in erectile function.**

Compound	Chemical type	Predominant geographic origin	Principal pharmacological/ biological action
<i>Protodioscin</i>	Furostanol type SS	Bulgaria, India, Greece, Turkey, Iran <sup>[8,11]</sup>	Considered the principal active saponin; implicated in androgen stimulation (via LH), increased NO signaling in penile tissues, and erectile enhancement <sup>[11,12]</sup>
<i>Prototribestin</i>	Furostanol type SS	India, Turkey, Iran, Bulgaria <sup>[8,11,12]</sup>	Shares structural similarity with protodioscin; may influence androgenic activity and support NO-mediated vasodilation within the corpus cavernosum, contributing to erectile enhancement. <sup>[8,11]</sup>
<i>Pseudoprotodioscin</i>	Furostanol type SS	Vietnam, China, East India <sup>[8,11]</sup>	It is proposed to modulate libido and erectile response through mechanisms involving nitric oxide and dehydroepiandrosterone (DHEA), as well as through neurosteroid-mediated pathways <sup>[4,11]</sup>
<i>Tribestin</i>	Spirostanol type SS	Present in European / West Asian chemotypes (less abundant in Indian/ Vietnamese types) <sup>[8,11]</sup>	Exhibits adaptogenic and aphrodisiac effects, playing a contributory role in the overall saponin-mediated augmentation of sexual function and the maintenance of vascular tone. <sup>[11,12]</sup>
<i>Disocin</i>	Spirostanol type SS	Turkey, Georgia, Iran <sup>[8,11]</sup>	Reported to facilitate hormonal homeostasis and to confer protective effects on reproductive tissues by mitigating oxidative damage <sup>[8,11]</sup>
<i>Tribulosin</i>	Glycosidic saponin	More prevalent in Indian / Vietnamese samples; often present in higher proportion in eastern chemotypes <sup>[8,11]</sup>	Associated with enhanced vasodilation, increased stress resilience, and endothelial protection, thereby indirectly supporting the restoration of erectile function <sup>[11,12]</sup>
<i>Flavonoids</i>	Polyphenolic compounds	Widespread: India, Iran, Mediterranean region <sup>[8,11,12]</sup>	Demonstrate potent antioxidant and anti-inflammatory effects, supporting endothelial function and promoting increased nitric oxide availability in the penile microcirculation <sup>[9,11]</sup>
<i>Polyphenols</i>	Phenolic acids	Bulgaria, China; significant contributions in aerial portions and fruits <sup>[11,12]</sup>	Offer antioxidant protection to endothelial cells, reduce oxidative stress, and contribute to the maintenance of vascular homeostasis essential for normal erectile function. <sup>[8,11]</sup>
<i>Alkaloids</i>	Nitrogen-containing compounds	Variable	Relatively less well-characterised; may play a role in neuromodulation and circulatory support, potentially complementing the activity of saponins <sup>[11,12]</sup>

its oral bioavailability is limited in vivo. Notably, co-administration with other saponin-rich extracts - such as those from *Dioscorea* - has been shown to enhance protodioscin absorption and improve its pharmacokinetic properties. These observations underscore the importance of formula-

2 table.

**Experimental and Clinical Findings on the Effects of Tribulus terrestris in Erectile Dysfunction.**

Study/ Author (year)	Model / Popula- tion	Dose and Duration	Key Findings	Outcomes
<i>Do et al.</i> <sup>[4]</sup>	Experimental animal study (male rats)	25-100 mg/kg/day, 1 month	Dose-dependent increase in ICP; highest at 100 mg/kg. Non-linear rise in cAMP (peak at 0.5 mg).	↑ Intracavernous pressure; ↑ cAMP levels; enhanced corpus cavernosum smooth-muscle relaxation
<i>GamalEl Din SF et al. and Roaiah MF et al.</i> <sup>[15,17]</sup>	35 male patients with ED	750 mg/day (3 × 250 mg) for 3 months	↑ Total & free testosterone, ↑ LH, ↑ IIEF-5; minor AST elevation (p=0.03)	IIEF-5 ↑, Serum T ↑, after administering drug for 3 months.
<i>Kamenov et al.</i> <sup>[16]</sup>	180 men (90 per group) with mild-moderate ED	3 tablets/day (Tribestan®; 250 mg each) for 12 weeks	↑ IIEF (erection, libido, orgasm), ↑ satisfaction vs. placebo	IIEF-5 ↑, GEQ (positive response)
<i>Santos et al.</i> <sup>[18]</sup>	60 men with mild ED	400 mg/day for 4 weeks	↑ IIEF-5, ↑ sexual desire	IIEF-5 ↑, variable testosterone outcomes
<i>Vilar et al.</i> (2020) <sup>[10]</sup>	Randomized and quasi-experimental clinical trials with erectile dysfunction, partial androgen deficiency, or oligo-zoospermia	750-1500 mg/day orally for 12 weeks (capsules/tablets) or 12 g/day herb granules for 60 days	Mixed hormonal response: ↑ total / free testosterone in Egyptian cohorts; no change in Bulgarian / Indian cohorts. Mechanistic role attributed to steroidal saponins enhancing androgen receptor activity and penile smooth-muscle relaxation	Significant improvement in IIEF-5 and sexual satisfaction scores in three studies; limited effect on erectile function in oligo-zoospermic subjects.

tion strategies to optimise the clinical efficacy of Tribulus terrestris supplementation.

Beyond their potential endocrine actions, saponins from Tribulus terrestris are also thought to function as neurosteroids, possibly increasing dehydroepiandrosterone (DHEA) levels and exhibiting antagonistic effects on GABA. Through these mechanisms, they may enhance sexual function independently of testosterone [10]. Although some studies observed increases in serum testosterone, the evidence remains inconclusive regarding TT as a reliable testosterone booster in humans. Animal studies in rabbits and rats indicated that TT supplementation could elevate sex hormone levels, possibly due to protodioscin content, further supporting its potential role in male sexual health [16].

According to the systematic analysis conducted by Vilar N. et al. [10], four studies - two from Egypt, one from Bulgaria, and one from India - reported positive outcomes associated with Tribulus terrestris supplementation. Across these studies, improvements were observed in at least one of the following parameters: serum testosterone levels, International Index of Erectile Function (IIEF) scores, overall erectile function, sperm motility, penile strength, and management of premature ejaculation. In each of the four studies reviewed, participants received a daily dose of at least 750 mg of Tribulus terrestris, administered in divided doses with a minimum frequency of twice per day. This dosing regimen was consistently maintained throughout the intervention periods, ensuring regular exposure to the supplement and allowing for the assessment of its effects on various reproductive and sexual health parameters.

In a placebo-controlled clinical study by Gamal El Din SF et al. [15], thirty-five patients received TT (750 mg/day in three divided 250 mg doses) for 3 months. Evaluation of serum testosterone (total and free), LH, and erectile function (by IIEF-5) revealed statistically significant im-

improvements in both hormone levels and erectile function scores post-intervention. A minor but statistically significant increase in aspartate transaminase was observed ( $p=0.03$ ), portraying a potential effect on the liver, but no other adverse effects were observed. Another placebo-controlled study by Kamenov et al. [16] allocated ninety participants to each study cohort, with one receiving three tablets of *Tribulus terrestris* extract daily and the other receiving a placebo over 12 weeks. At the conclusion of the intervention, the cohort supplemented with *Tribulus terrestris* extract showed significant improvements in International Index of Erectile Function (IIEF) scores - particularly in erection quality, libido, and orgasmic function - while the placebo cohort did not demonstrate comparable benefits.

In the investigation by Do et al. (2013) [4], the impact of *Tribulus terrestris* extract on erectile function was examined through intracavernous pressure (ICP) assessments following a month-long oral supplementation regimen in an animal model. The study reported a marked, dose-dependent rise in ICP, with the most pronounced effect at a dosage of 100 mg/kg·day when compared to controls. Evaluation of the corpus cavernosum (CC) further indicated a significant increase in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentrations after administration of the extract. However, this effect did not follow a strictly linear dose-response, as the highest cAMP levels were detected at the 0.5 mg dose, with diminished values at both smaller and larger doses. Although the cAMP response lacked linearity, the overall findings indicate that *T. terrestris* enhances penile smooth muscle relaxation and erectile function, supporting its potential utility as a botanical therapy for erectile dysfunction.

**Discussion.** *Tribulus terrestris*, a phytotherapeutic agent traditionally used as an aphrodisiac, has garnered attention as a potential adjunct or alternative therapy for ED [4]. Multiple randomised controlled trials indicate that supplementation with *Tribulus terrestris* (400-1500 mg daily for 1-3 months) may improve erectile function, as assessed by the International Index of Erectile Function (IIEF) scores, particularly in men with mild-to-moderate ED [10]. The proposed mechanisms include upregulation of nitric oxide synthase activity, leading to enhanced nitric oxide-mediated vasodilation, and the possible modulation of androgenic hormones by steroidal saponins such as protodioscin. However, evidence for a consistent increase in serum testosterone remains inconclusive. Safety analyses reveal a favourable adverse event profile, though potential drug interactions, notably via CYP3A4 inhibition, warrant caution [19].

The findings across the reviewed studies suggest that *Tribulus terrestris* (TT) exerts diverse physiological effects on male sexual function, though these effects are not uniformly observed across all patient populations or study designs. Notably, while some studies report significant increases in serum testosterone following TT supplementation [15,17], others demonstrate improvements in sexual desire [10,16,18] and erectile function independent of changes in androgen levels [16,18]. Additionally, several investigations have documented enhancements in sperm parameters [17,18], suggesting that TT may exert broad benefits on male reproductive health beyond its role in androgen modulation.

A consistent observation among studies reporting positive outcomes is the duration and frequency of intervention. Trials with longer supplementation periods - typically spanning three to four months, with administration at least twice daily - tended to yield more pronounced improvements in erectile function and related parameters [4,10,15,16,17,18]. In contrast, studies employing shorter intervention periods, such as four weeks, often failed to distinguish TT from placebo, highlighting the importance of sustained supplementation for achieving therapeutic efficacy. These findings underscore the need for future research to prioritize longer intervention durations and to systematically assess optimal dosing regimens.

Bioavailability remains a critical factor influencing TT's clinical effectiveness. Evidence suggests that co-administration with other botanicals, such as *Dioscorea* species, can enhance the absorption and pharmacokinetic profile of key active constituents like protodioscin [13]. This raises the possibility that combination therapies or novel formulations may further potentiate the therapeutic potential of TT, warranting further exploration in well-designed clinical trials.

Phytochemical analysis also reveals that the aerial parts of TT, particularly those harvested during pre-flowering and flowering stages, contain the highest concentrations of protodioscin. This supports the preferential use of aerial plant parts in supplement formulations to maximize efficacy. Furthermore, geographic origin appears to affect the phytochemical profile and potency of TT ex-

tracts, suggesting that source standardization could be critical for consistent clinical outcomes. Geographical variation further contributes to differences in pharmacological potency, as saponin content and composition are known to fluctuate with environmental conditions and cultivation practices [8,9,11,12]. Consequently, future research should aim to identify and standardize extracts derived from regions with the highest bioactive concentrations.

To date, there is no solid evidence that TT supplementation is a testosterone booster. Importantly, studies that reported null effects of TT supplementation on testosterone levels did not focus on patients with low testosterone. Overall, *Tribulus terrestris* appears to offer a safe and moderately effective phytotherapeutic option for improving erectile function, with its greatest benefit observed in select patient populations. Further large-scale, rigorously-controlled studies and meta-analyses are warranted to clarify optimal dosing strategies, standardise extract composition, and confirm long-term safety and clinical effectiveness.

**Conclusions.** *Tribulus terrestris* demonstrates moderate efficacy as a phytotherapeutic agent in the management of erectile dysfunction, with the strongest evidence supporting its use in men with mild-to-moderate forms of the condition. While the safety profile is generally favourable, the evidence for a consistent testosterone-boosting effect remains inconclusive, and the long-term safety and efficacy require further elucidation. Standardisation of extract composition, optimal dosing strategies, and large-scale, well-controlled clinical trials are needed to fully define the therapeutic role of *Tribulus terrestris* in ED and to guide evidence-based clinical recommendations.

#### References.

1. Shodmonova, Z. R., Gafarov, R. R., Allazov, S. A., & Giyasov, S. I. (2021). Phosphodiesterase type 5 inhibitors-clinical efficiency and role in therapy for erectile dysfunction. *Urologiia*, (2), 135-140.
2. Гафаров Рушен Рефатович, Шодмонова Зебунисо Рахимовна, Аллазов Салах Аллазович, Хамроев Гулом Абдуганиевич, Тухтаев Фирдавс Мухиддинович Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа – первая линия терапии эректильной дисфункции // Достижения науки и образования. 2020. №5 (59). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-fosfodiesterazy-5-tipa-pervaya-liniya-terapii-erektilnoy-disfunktsii> (дата обращения: 04.11.2025).
3. Umarova, G., & Komilov, K. (2025). Studying the element composition of dry extract from *tribulus terrestris* L. *Евразийский журнал академических исследований*, 5(10(MPHAPP)), 310–311.
4. Do J, Choi S, Choi J, Hyun JS. Effects and Mechanism of Action of a *Tribulus terrestris* Extract on Penile Erection. *Korean J Urol*. 2013 Mar;54(3):183-8. doi: 10.4111/kju.2013.54.3.183. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23526694; PMCID: PMC3604572.
5. Vladimir Neychev and Vanyo Mitev, Pro-sexual and Androgen Enhancing Effects of *Tribulus terrestris* L.: Fact or Fiction, *Journal of Ethnopharmacology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.055>
6. Tomowa MP, Panowa D, Wulfson NS. Steroidsaponine und Steroidsapogenine. IV. Saponine aus *Tribulus terrestris* [Steroid saponines and sapogenins. IV. Saponines from *Tribulus terrestris* (author's transl)]. *Planta Med*. 1974;25(3):231-237. doi:10.1055/s-0028-1097936
7. Zarkova, S. (1976). Morphological and histological changes in testes of rat under the effect of TB-68, *Med. N*, 4, 49-53.
8. Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, Oleszek W, Aslani MR, Kostova I. Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from different geographical regions. *Phytochemistry*. 2008 Jan;69(1):176-86. doi: 10.1016/j.phytochem.2007.07.003. Epub 2007 Aug 23. PMID: 17719068.
9. Sansalone S, Leonardi R, Antonini G, Vitarelli A, Vespasiani G, Basic D, Morgia G, Cimino S, Russo GI. *Alga Ecklonia bicyclis*, *Tribulus terrestris*, and glucosamine oligosaccharide improve erectile function, sexual quality of life, and ejaculation function in patients with moderate mild-moderate erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-controlled, single-blinded study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:121396. doi: 10.1155/2014/121396. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25136552; PMCID: PMC4127274.
10. Vilar Neto JO, de Moraes WMAM, Pinto DV, da Silva CA, Caminha JSR, Nunes Filho JCC, Reis CEG, Prestes J, Santos HO, De Francesco Daher E. Effects of *Tribulus* (*Tribulus terrestris* L.) Supplementation on Erectile Dysfunction and Testosterone Levels in Men-A Systematic Review of Clinical Trials. *Nutrients*. 2025 Apr 6;17(7):1275. doi: 10.3390/nu17071275. PMID: 40219032; PMCID: PMC11990417.
11. Ștefănescu R, Tero-Vescan A, Negroiu A, Aurică E, Vari CE. A Comprehensive Review of the Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Properties of *Tribulus terrestris* L. *Biomolecules*. 2020 May 12;10(5):752. doi: 10.3390/biom10050752. PMID: 32408715; PMCID: PMC7277861.
12. Semerdjieva IB, Zheljazkov VD. Chemical Constituents, Biological Properties, and Uses of *Tribulus terrestris*: A Review. *Natural Product Communications*. 2019;14(8). doi:10.1177/1934578X19868394
13. Zhang X, Guo Z, Li J, Ito Y, Sun W. A new quantitation method of protodioscin by HPLC-ESI-MS/MS in rat



- plasma and its application to the pharmacokinetic study. *Steroids*. 2016 Feb;106:62-9. doi: 10.1016/j.steroids.2015.12.009. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26703445; PMCID: PMC4921743.
14. Gauthaman K, Ganesan AP. The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction--an evaluation using primates, rabbit and rat. *Phytomedicine*. 2008 Jan;15(1-2):44-54. doi: 10.1016/j.phymed.2007.11.011. PMID: 18068966.
15. GamalEl Din SF, Abdel Salam MA, Mohamed MS, Ahmed AR, Motawaa AT, Saadeldin OA, Elnabarway RR. *Tribulus terrestris* versus placebo in the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with late-onset hypogonadism: A placebo-controlled study. *Urologia*. 2019 May;86(2):74-78. doi: 10.1177/0391560318802160. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253697.
16. Kamenov Z, Fileva S, Kalinov K, Jannini EA. Evaluation of the efficacy and safety of *Tribulus terrestris* in male sexual dysfunction-A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2017 May;99:20-26. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.011. Epub 2017 Feb 12. PMID: 28364864.
17. Roaiah MF, Elkhayat YI, Abd El Salam MA, Din SFG. Prospective Analysis on the Effect of Botanical Medicine (*Tribulus terrestris*) on Serum Testosterone Level and Semen Parameters in Males with Unexplained Infertility. *J Diet Suppl*. 2017 Jan 2;14(1):25-31. doi: 10.1080/19390211.2016.1188193. Epub 2016 Jun 23. Erratum in: *J Diet Suppl*. 2018 Nov 2;15(6):1014. doi: 10.1080/19390211.2018.1459390. PMID: 27337519.
18. Santos HO, Cadegiani FA, Forbes SC. Nonpharmacological Interventions for the Management of Testosterone and Sperm Parameters: A Scoping Review. *Clin Ther*. 2022 Aug;44(8):1129-1149. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.06.006. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35810031.
19. Huff R, Karpinska-Leydier K, Maddineni G, Begosh-Mayne D. Rhabdomyolysis Risk: The Dangers of *Tribulus Terrestris*, an Over-the-Counter Supplement. *Am J Case Rep*. 2024 Jul 16;25:e943492. doi: 10.12659/AJCR.943492. PMID: 39012853; PMCID: PMC11315611.

**ОСОБЕННОСТИ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ АНОМАЛИЯХ  
МЮЛЛЕРОВЫХ ПРОТОКОВ У БЕРЕМЕННЫХ****В. О. Ким, Б. Б. Негмаджанов**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** кесарево сечение, врожденные аномалии матки, преждевременные роды, аномалии Мюллеровых протоков, исход беременности.

**Таянч сўзлар:** кесар кесиш, туғма бачадон аномалиялари, эрта туғилиш, Мюллер аномалиялари, ҳомиладорлик натижаси.

**Key words:** cesarean section, congenital uterine anomalies, preterm delivery, Mullerian anomalies, pregnancy outcome.

Врожденные аномалии мюллеровых протоков приводят к неблагоприятному исходу беременности, по крайней мере, в 25% случаев. Беременность при аномальной матке может протекать без осложнений и завершиться нормальными родами. Матка - это орган внутренней секреции с функциональным эндометрием, который должен обеспечивать синхронный комплекс эндокринных, паракринных и интракринных процессов для успешного зачатия. Любое отклонение, включая анатомические аномалии, нарушит эту синхронность.

**ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА МЮЛЛЕР КАНАЛИ АНОМАЛИЯЛАРИ ҲОЛАТЛАРИДА  
ҲОМИЛАДОРЛИК НАТИЖАЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ****В. О. Ким, Б. Б. Негмаджанов**

Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

Мюллер каналларининг туғма аномалиялари камида 25% ҳолларда ҳомиладорлиқнинг ноқулай натижасига олиб келади. Аномал бачадон билан ҳомиладорлик асоратларсиз давом этиши ва нормал туғилишга олиб келиши мумкин. Бачадон функционал эндометриумга ега ички секреция органи бўлиб, у муваффақиятли концепция учун эндокрин, паракрин ва интракрин жараёнларининг синхрон комплексини таъминлаши керак. Ҳар қандай оғиш, шу жумладан анатомик аномалиялар, бу синхронлиқни бузади.

**FEATURES OF PREGNANCY OUTCOMES IN CASES OF MULLER DUCT ABNORMALITIES  
IN PREGNANT WOMEN****V. O. Kim, B. B. Negmadjanov**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Congenital anomalies of the Muller ducts lead to an unfavorable pregnancy outcome in at least 25% of cases. Pregnancy with an abnormal uterus can proceed without complications and result in a normal birth. The uterus is an organ of internal secretion with a functional endometrium, which must provide a synchronous complex of endocrine, paracrine and intracrine processes for successful conception. Any deviation, including anatomical anomalies, will disrupt this synchronicity.

Аномальное строение матки связано с увеличением числа акушерских осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш на ранних и поздних сроках, внематочная беременность, аномальные предлежания, истмико-цервикальная недостаточность и преждевременные роды. В целом, это не влияет на способность к зачатию.

За исключением седловидной формы матки, которая не оказывает неблагоприятного влияния на репродуктивный исход. Чем менее выражен дефект сращения вертикальных мюллеровых протоков, тем выше частота самопроизвольных выкидышей [21]. Таким образом, частота выкидышей наиболее высока, в порядке убывания, при частичной перегородке матки, за ней следует двурогая матка, затем полная перегородка матки и, наконец, дидельфийская матка [1]. Сообщалось, что общая частота невынашивания беременности составляет 21-33% при всех аномалиях Мюллера [12, 20, 22]. Малочисленность, отсутствие контрольной популяции и различные диагностические критерии для определения мюллеровой аномалии часто затрудняют исследования в этой области. С внедрением трехмерного ультразвукового исследования можно использовать последовательные и строгие критерии для определения конкретной аномалии.

В целом, по классификации Американского общества фертильности (AFS), женщины I класса (гипоплазия, агенезия) имеют низкую репродуктивную способность. Вероятность наличия остатков матки, связанных с агенезией влагалища, встречается нечасто, и, поскольку развитие половых желез происходит нормально, возможно вынашивание плода при успешности ВРТ, которая, как сообщается, составляет 45,5% [12].

О случаях однорогой матки (II класс по AFS) сообщалось не часто, поэтому имеется

мало информации о репродуктивной способности при этом пороке развития матки. Беременность, по-видимому, не представляет проблемы. Однако, по-видимому, наблюдается более высокий уровень поздних самопроизвольных выкидышей [18].

Последние данные свидетельствуют о более частых преждевременных родах и более низкой рождаемости живыми [12, 20, 21]. Сообщалось о 23,7% случаев бесплодия при однорогой матке [11]. Снижение фертильности может быть связано с патологией сосудистой системы матки, уменьшением мышечной массы или отсутствием одной из маточных и маточно-яичниковых артерий, что ухудшает питание развивающегося плода [18]. Данные ВРТ свидетельствуют о том, что клиническая частота наступления беременности снижается на 33% [19].

Женщины с обструктивным рудиментарным рогом матки, связанным с однорогой маткой, по-видимому, имеют нормальную способность к зачатию [9]. Если беременность наступает в рудиментарном роге в результате инсеминации, то это может привести к неотложному акушерскому осложнению. Маточный рог, в котором находится плод, может разорваться уже на 10-й неделе, но обычно это происходит примерно на 20-й неделе. Кровотечение, возникающее в результате разрыва матки, может привести к смерти матери. Эти рудиментарные рога могут препятствовать опусканию плода во время родов, и для родоразрешения потребуются кесарево сечение. Лечение заключается в удалении рудиментарного рога до наступления беременности. Из-за возможных серьезных акушерских проблем некоторые рекомендуют профилактическое удаление рудиментарного рога при его обнаружении [2].

Хирургическая коррекция раздвоения матки (класс AFS III) заключается в объединении матки по средней линии путем удаления кровоизлияния в полости. Терапевтический эффект этой процедуры неизвестен. Объединение шейки матки не рекомендуется из-за высокого риска несостоятельности шейки матки. Некоторые данные свидетельствуют о незначительном вредном влиянии на исход беременности и фертильности при отсутствии хирургического вмешательства.

В ходе крупнейшего в своем роде исследования, включавшего 71 беременность у 46 пациенток с удвоенной маткой, частота преждевременных родов была снижена на 18%. Это исследование также продемонстрировало высокую частоту кесарева сечения (84%), что, скорее всего, связано с высокой частотой неправильного предлежания (т.е. тазового предлежания; 51%) [10]. Частота первичного бесплодия составила 18% и, по-видимому, не была связана с аномалией матки, хотя в данном исследовании не оценивалась контрольная популяция. Обструктивные или необструктивно-кровянистые выделения, по-видимому, не влияют на фертильность или акушерские осложнения.

В одном исследовании, посвященном дидельфийской матке, были выявлены аналогичные клинические показатели беременности по сравнению с другими аномалиями матки [7]. В другом исследовании рассматривались только две пациентки, и окончательного заключения сделать не удалось. Показатели имплантации и клинические показатели беременности были ниже, но не статистически значимы [2].

При аномалиях Мюллеровых протоков IV класса AFS частота бесплодия у женщин с двурогой маткой, по-видимому, не выше, чем в контрольной группе (0,5% против 0,4% соответственно), но частота невынашивания беременности, по-видимому, выше в популяции с двурогой маткой (1,9%) [21]. Преждевременные роды, по-видимому, также наблюдаются чаще. Можно рассмотреть возможность хирургической коррекции двурогой матки у пациентки с повторным ранним абортom и преждевременными родами, когда не удается установить другую очевидную этиологию [8]. Метропластика по методу Штрассмана была рекомендована для создания единой полости матки при двурогой матке. Несколько неконтролируемых небольших исследований, в которых участвовали отдельные пациенты с документально подтвержденными повторными потерями, показали, что после процедур объединения уровень живорождаемости увеличился с 21% до 30%, а затем с 71% до 82% [13, 16].

Успешная беременность была достигнута у большинства пациенток с удвоенной, двурогой и перегородчатой формой матки с показателями успеха 93%, 84% и 78% соответственно, в когорте пациенток, у которых был обнаружен порок развития матки во время абдоминальной или тазовой операции, выполненной по другим причинам [4]. Такие данные указывают на то, что хирургическая коррекция всех дефектов матки не показана, если паци-

ентки не добиваются повторных результатов. С другой стороны, данные ВРТ свидетельствуют о том, что клиническая частота наступления беременности при некорригированной двурогой матке снижается на 33% [9]. Нет данных о клинических показателях беременности с хирургической коррекцией двурогости и с помощью ЭКО.

Как обсуждалось ранее, класс V или маточные перегородки связаны с частотой повторных потерь в 25% случаев и преждевременных родов в 14,5% случаев [21]. В неконтролируемом исследовании было высказано предположение, что гистероскопическая резекция перегородки матки может улучшить показатели живорождаемости с 18% до 91% [13]. По данным ультразвукового исследования, имплантация на бессосудистую перегородку может привести к преждевременной потере из-за скудной или неупорядоченной васкуляризации перегородки [4].

Имеется мало данных о влиянии перегородки матки на бесплодие. Данные, полученные с помощью ВРТ, свидетельствуют о том, что результаты лечения перегородки матки были сопоставимы с показателями клинической беременности и имплантации [9]. Дальнейшие исследования будут затруднены, поскольку резекция очень проста, а эффективность очень высока. Несмотря на отсутствие доказательных данных, перед началом ВРТ рекомендуется гистероскопическая резекция перегородки матки.

Как упоминалось ранее, у женщин VI класса или с дугообразной формой матки беременность протекает без осложнений. В единственном наблюдательном исследовании [21] дугообразная форма матки оказала незначительное влияние на показатели живорождаемости (82%), срочных родов (68%), ранних аборт (12,7%) и преждевременных родов (4,5%) [3, 12].

Женщины, подвергшиеся воздействию DES (класс VII), имеют повышенный риск внематочной беременности, преждевременных родов и значительно меньший процент доношенных беременностей [10]. диэтилстильбэстрол связан с недостаточностью шейки матки [5]. У женщин, достигших положенного срока, не было отмечено никаких отклонений в родах, повышенного риска кесарева сечения или проблем, связанных с родоразрешением [11].

Роль DES в развитии бесплодия все еще остается неясной; однако данные о проведении ВРТ свидетельствуют о снижении на 50% частоты клинических беременностей, частоты имплантаций, частоты доношенных беременностей и увеличении частоты SAB по сравнению с контрольной группой [6]. Диэтилстильбэстрол, по-видимому, действительно оказывает влияние на созревание яйцеклеток, частоту оплодотворения, расщепления, качество и развитие эмбрионов; это позволяет предположить, что эффект DES ограничен маткой [7].

Было отмечено, что при исправлении поперечных перегородок влагалища суммарная частота наступления беременности составила 50%, а число живорождений - 36% [4]. Хотя этиология снижения частоты наступления беременности неясна, высокая распространенность эндометриоза у этих пациенток может сделать этих женщин бесплодными.

Не совсем ясно, как лечить продольную перегородку влагалища. Некоторые выступают за удаление перегородки до беременности из-за повышенного риска возникновения obstructивных проблем во время родов. Другие же советуют удалять продольную перегородку, если есть симптомы, связанные с сексуальной дисфункцией.

Много нерешенных задач стоит перед врачами акушер-гинекологами, т.к. нет четких алгоритмов ведения беременных пациенток с аномалиями развития мюллеровых протоков. Но одно точно ясно, что нарушение анатомической структуры женских репродуктивных органов ведет к увеличению акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов.

#### Использованная литература:

1. Acién P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. Hum Reprod Oxf Engl. 1997;12:1372–1376.
2. Cahen-Peretz A, Sheiner E, Friger M, et al. The association between Müllerian anomalies and perinatal outcome. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2019;32(1):51–57.



3. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):371–382.
4. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761–771.
5. Dabirashrafi H, Bahadori M, Mohammad K, et al. Septate uterus: new idea on the histologic features of the septum in this abnormal uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1):105–107.
6. Dollberg S, Haklai Z, Mimouni FB, et al. Birth weight standards in the live-born population in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(5):311–314.
7. Dreisler E, Stampe Sørensen S. Müllerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. *Fertil Steril.* 2014;102(2):525–529.
8. Fox NS, Roman AS, Stern EM, et al. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):949–953.
9. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161–174.
10. Hehir MP, Ananth CV, Siddiq Z, et al. Cesarean delivery in the United States 2005 through 2014: a population-based analysis using the Robson 10-group classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):105.e1–105.e11.
11. Hiersch L, Yeoshoua E, Miremberg H, et al. The association between Mullerian anomalies and short-term pregnancy outcome. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2573–2578.
12. Hua M, Odibo AO, Longman RE, et al. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):558.e1–5–558.e5.
13. Kupesic S. Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(4):387–400.
14. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States. *NCHS Data Brief.* 2018;2019:1–8.
15. Mastrolia SA, Baumfeld Y, Hershkovitz R, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: a retrospective population based cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(22):2705–2710.
16. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Before we are born: essentials of embryology and birth defects. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Health Sciences; 2015.
17. Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med.* 1998;43:877–887.
18. Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(3):229–237.
19. Raga F, Bauset C, Remohi J, et al. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1997;12(10):2277–2281.
20. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(2):193–208.
21. Simón C, Martínez L, Pardo F, et al. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. *Fertil Steril.* 1991;56(6):1192–1193.
22. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988;49:944–955.

## ПОСТВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Э. О. Махмудова, М. Ф. Усманова, Г. А. Карджавова

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** недоношенные новорожденные, искусственная вентиляция легких, бронхолегочная дисплазия, кофеин-цитрат, респираторный дистресс-синдром, оксидативный стресс, биомаркеры.

**Tayanch soʻzlar:** muddati oldin tugʻilgan chaqaloqlar, sunʼiy oʻpka ventilyatsiyasi, bronxopulmoner displaziya, kofein sitrat, respirator distress sindromi, oksidativ stress, biomarkerlar.

**Key words:** preterm infants, mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia, caffeine citrate, respiratory distress syndrome, oxidative stress, biomarkers.

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) остается жизненно необходимой, но потенциально ятрогенной процедурой для недоношенных новорожденных, ассоциированной с высоким риском развития бронхолегочной дисплазии (БЛД), ретинопатии недоношенных (РН) и неврологических осложнений. В связи с этим поиск эффективных стратегий профилактики поствентиляционных осложнений является приоритетной задачей неонатологии. Цель: Анализ современных подходов к оценке состояния здоровья недоношенных новорожденных после ИВЛ и обоснование эффективности профилактического применения кофеин-цитрата для снижения частоты осложнений. Материалы и методы: Проведен анализ данных современных международных исследований (CAP Trial, NeOProM), систематических обзоров и мета-анализов. Использовались клиничко-анамнестические, лабораторные (газы крови, МДА, СОД, СРБ) и инструментальные (ЭхоКГ, нейросонография, рентгенография) методы. Результаты: Установлено, что стратегия «щадящей респираторной терапии», включающая раннее использование неинвазивной респираторной поддержки (CPAP, NIPPV), минимально инвазивное введение сурфактанта (LISA/MIST) и объем-таргетированную ИВЛ, позволяет минимизировать вентилятор-индуцированное повреждение легких. Доказано, что профилактическое назначение кофеин-цитрата (нагрузочная доза 20 мг/кг, поддерживающая 5-10 мг/кг/сут) способствует сокращению длительности ИВЛ, снижению частоты апноэ и риска развития БЛД. Определен прогностический потенциал комплекса биомаркеров (МДА, IL-6, KL-6, NT-proBNP) и функциональных показателей (индекс оксигенации, LUS-шкала) для раннего выявления групп риска. Заключение: Комплексный подход, сочетающий современные методы респираторной поддержки, профилактическое использование кофеин-цитрата и мониторинг биохимических и функциональных маркеров, позволяет существенно снизить частоту и тяжесть поствентиляционных осложнений, улучшая отдаленные исходы у недоношенных новорожденных.

## MUDDATIDAN OLDIN TUGʻILGAN CHAQALOQLARDA POSTVENTILYATION ASORATLAR: OLDINI OLOVCHI TERAPIYANING PATOGENETIK JIHATLARI

E. O. Maxmudova, M. F. Usmanova, G. A. Kardjavova

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Muammoning dolzarbligi: Sunʼiy oʻpka ventilyatsiyasi (SOV) muddati oldin tugʻilgan chaqaloqlar uchun hayotni saqlab qoluvchi, lekin bronxopulmoner displaziya (BPD), muddatidan oldin tugʻilgan chaqaloqlarning retinopatiyasi (ROP) va asab tizimi asoratlari rivojlanish xavfi yuqori boʻlgan potentsial yatrogen jarayondir. Shuning uchun, ventilyatsiyadan keyingi asoratlarning oldini olish samarali strategiyalarini topish neonatologiyaning ustuvor vazifasidir. Maqsad: Muddatidan oldin tugʻilgan chaqaloqlarda SOVdan keyingi sogʻliq holatini baholashning zamonaviy yondashuvlarini tahlil qilish va asoratlarning kamayishida profilaktik kofein sitrat qoʻllash samaradorligini asoslash. Material va usullar: Zamonaviy xalqaro tadqiqotlar (CAP Trial, NeOProM), tizimli sharhlar va meta-tahlillar, muddati oldin tugʻilgan chaqaloqni oʻz ichiga olgan kuzatuv tadqiqotimiz natijalari tahlil qilindi. Klinik-anamnestik, laboratoriya (qon gazlari, MDA, SOD, SRB) va instrumental (ExoKG, neyrosonografiya, rentgenografiya) usullar qoʻllanildi. Natijalar: “Oʻpkani himoya qiluvchi respirator terapiya” strategiyasi, shu jumladan invaziv boʻlmagan respirator qoʻllab-quvvatlashning (CPAP, NIPPV) erta qoʻllanishi, minimal invaziv surfaktant kiritish (LISA/MIST) va hajm-nishonga qaratilgan SOV, ventilyator qoʻzgʻatadigan oʻpka shikastlanishini minimallashtiradi. Kofein sitratni profilaktik qoʻllash (yuklovchi doza 20 mg/kg, saqlovchi 5-10 mg/kg/kun) SOV muddatini qisqartirish, apnoe chastotasini va BPD rivojlanish xavfini kamaytirishga yordam berishi isbotlandi. Xavf guruhlarini erta aniqlash uchun biomarkerlar (MDA, IL-6, KL-6, NT-proBNP) va funktsional koʻrsatkichlar (oksigenlanish indeksi, LUS shkala) kompleksining prognoz salohiyati aniqlandi. Xulosa: Respirator qoʻllab-quvvatlashning zamonaviy usullari, kofein sitratni profilaktik qoʻllash va biokimyoviy va funktsional markerlarni monitoring qilishni birlashtirgan kompleks yondashuv ventilyatsiyadan keyingi asoratlarning chastotasi va ogʻirligini sezilarli darajada kamaytirishi va muddati oldin tugʻilgan chaqaloqlarning uzoq muddatli natijalarini yaxshilashi mumkin.

## POSTVENTILATION COMPLICATIONS IN PRETERM INFANTS: PATHOGENETIC ASPECTS OF PREVENTIVE THERAPY

E. O. Makhmudova, M. F. Usmanova, G. A. Kardzhavova

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Mechanical ventilation (MV) is a life-saving but potentially iatrogenic procedure for preterm infants, associated with a high risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), and neurological complica-

tions. Therefore, finding effective strategies to prevent post-ventilation complications is a priority in neonatology. Objective: To analyze modern approaches to assess the health status of preterm infants after MV and to substantiate the efficacy of prophylactic caffeine citrate for reducing the incidence of complications. Materials and Methods: An analysis of data from modern international studies (CAP Trial, NeOProM), systematic reviews, meta-analyses, and results from our own observational study infants who underwent MV was conducted. Clinical-anamnestic, laboratory (blood gases, MDA, SOD, CRP), and instrumental (Echocardiography, neurosonography, radiography) methods were used. Results: It was found that a "lung-protective respiratory therapy" strategy, including early use of non-invasive respiratory support (CPAP, NIPPV), minimally invasive surfactant administration (LISA/MIST), and volume-targeted ventilation, minimizes ventilator-induced lung injury. Prophylactic administration of caffeine citrate (loading dose 20 mg/kg, maintenance 5-10 mg/kg/day) was proven to reduce the duration of MV, the frequency of apnea, and the risk of BPD. The prognostic potential of a complex of biomarkers (MDA, IL-6, KL-6, NT-proBNP) and functional parameters (oxygenation index, LUS score) for early identification of risk groups was determined. Conclusion: An integrated approach combining modern methods of respiratory support, prophylactic use of caffeine citrate, and monitoring of biochemical and functional markers can significantly reduce the incidence and severity of post-ventilation complications, improving long-term outcomes in preterm infants.

**Введение.** Недоношенность, определяемая как рождение при сроке гестации менее 37 недель, продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения и ведущей причиной младенческой смертности и заболеваемости [1, 2]. Ключевым вызовом в выхаживании таких детей является незрелость респираторной системы, проявляющаяся респираторным дистресс-синдромом (РДС), обусловленным дефицитом сурфактанта и структурной незрелостью легких [3, 4]. В этой связи искусственная вентиляция легких (ИВЛ) зачастую становится незаменимым методом респираторной поддержки в раннем неонатальном периоде [5].

Однако, парадоксальным образом, сама процедура ИВЛ является мощным ятрогенным фактором. Длительное воздействие положительного давления, объемов и высокой концентрации кислорода ассоциировано с развитием вентилятор-ассоциированного повреждения легких (VILI) и широкого спектра поствентиляционных осложнений [6, 7]. Центральное место среди них занимает бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание, в основе которого лежит нарушение альвеоло- и ангиогенеза [8, 9]. Помимо БЛД, у данной категории пациентов высок риск развития ретинопатии недоношенных (РН), перивентрикулярной лейкомаляции, лёгочной гипертензии и нарушений нервно-психического развития [10, 11].

Современная неонатология делает акцент на стратегиях, направленных на минимизацию инвазивного воздействия. К ним относятся методы неинвазивной респираторной поддержки, ранняя экстубация и фармакологическая профилактика [12, 13]. В данном контексте особое значение приобретает кофеин-цитрат, который в крупных многоцентровых исследованиях (CAP Trial) продемонстрировал не только эффективность в лечении апноэ недоношенных, но и способность снижать частоту БЛД и улучшать отдаленные неврологические исходы [14, 15].

**Цель настоящего обзора** – проанализировать современные данные о состоянии здоровья недоношенных новорожденных после ИВЛ, рассмотреть патогенетические механизмы осложнений и обосновать комплексный профилактический подход с акцентом на роль кофеин-цитрата.

Современная парадигма респираторной поддержки недоношенных детей претерпела значительные изменения, сместившись от агрессивной инвазивной вентиляции в сторону стратегии «minimal invasion» [16, 17]. Золотым стандартом первичной стабилизации в родильном зале для детей с гестационным возрастом от 25 недель является неинвазивная респираторная поддержка, в первую очередь, метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) [18, 19]. Рандомизированные исследования, такие как SUP-PORT, показали, что использование CPAP с первых минут жизни по сравнению с плановой интубацией позволяет снизить потребность в ИВЛ и частоту комбинированного исхода «смерть или БЛД» [20].

При неэффективности CPAP следующим шагом является применение неинвазивной вентиляции с перемежающимся положительным давлением (NIPPV), которая демонстрирует большую эффективность в предотвращении экстубационных неудач по сравнению со стандартным CPAP [21, 22].

Важнейшим прорывом стало внедрение методик менее инвазивного введения сурфактанта (LISA/MIST). Данная методика позволяет ввести препарат через тонкий катетер в тра-

хею ребёнку, который продолжает дышать самостоятельно на фоне СРАР [23]. Мета-анализы продемонстрировали, что LISA/MIST значительно снижает частоту комбинированного исхода «смерть или БЛД» по сравнению с традиционным введением сурфактанта после интубации [24, 25].

В тех случаях, когда инвазивная ИВЛ неизбежна, стандартом является использование защитных стратегий. На смену вентиляции с ограничением по давлению пришёл режим с контролем по объёму (Volume Targeted Ventilation – VTV), который гарантирует стабильный дыхательный объём, снижая риск волюмотравмы и ателекттравмы [26, 27]. Высокочастотная осцилляторная вентиляция (HFOV) сохраняет свою роль в качестве метода спасения при наиболее тяжёлых формах дыхательной недостаточности [28].

Таким образом, современная респираторная терапия – это многоуровневая система, основанная на принципах минимизации инвазивности и защиты развивающихся лёгких.

Патогенез осложнений после ИВЛ представляет собой сложный каскад взаимосвязанных процессов [7, 29]. Ключевыми звеньями являются:

**Волюмотравма и баротравма:** Перерастяжение альвеол из-за избыточного дыхательного объёма или давления приводит к механическому повреждению альвеоло-капиллярной мембраны, нарушению синтеза сурфактанта и запуску воспалительной реакции [6, 30].

**Ателекттравма:** Циклическое спадение и раскрытие незрелых альвеол на выдохе due to недостаточного РЕЕР вызывает механический стресс и повреждение структур респираторных бронхиол [31].

**Оксидативный стресс:** Высокие концентрации кислорода приводят к генерации активных форм кислорода (АФК), которые повреждают клеточные мембраны, белки и ДНК, подавляя пролиферацию альвеолоцитов II типа [32, 33]. У недоношенных детей данный процесс усугубляется незрелостью антиоксидантной системы (СОД, каталаза, глутатион) [34].

**Системное воспаление:** Механическое повреждение активирует альвеолярные макрофаги, которые высвобождают провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8). Это приводит к нейтрофильной инфильтрации, дальнейшему повреждению лёгочного матрикса и системному воспалительному ответу [35, 36].

Совокупность этих процессов нарушает нормальный альвео- и васкулогенез, запуская патологическое ремоделирование легочной ткани с фиброзом и редукцией капиллярной сети, что и составляет морфологическую основу БЛД [8, 9]. Эти же механизмы лежат в основе развития РН, церебральных повреждений и лёгочной гипертензии [10, 11].

Кофеин-цитрат, неселективный антагонист аденозиновых рецепторов, прочно вошел в арсенал неонатолога как краеугольный камень профилактики поствентиляционных осложнений [14, 37].

Основные механизмы его положительного действия включают:

**Стимуляция дыхательного центра:** Снижение частоты и тяжести апноэ недоношенных, что облегчает раннюю экстубацию и сокращает общую продолжительность ИВЛ [15, 38].

**Улучшение механики дыхания:** Усиление сократительной способности диафрагмы и снижение работы дыхания.

**Противовоспалительное и антиоксидантное действие:** Подавление выработки провоспалительных цитокинов и модуляция оксидативного стресса [39].

Крупное рандомизированное исследование CAP Trial и последующие наблюдения (Caffeine for Apnea of Prematurity – CAP) убедительно доказали, что терапия кофеином снижает частоту БЛД (отношение шансов 0,63) и улучшает выживаемость без инвалидности в возрасте 5 и 11 лет [14, 15, 40]. Стандартной считается схема: нагрузочная доза 20 мг/кг, поддерживающая – 5-10 мг/кг/сут [37]. Раннее начало терапии (в первые 3 суток жизни) признано наиболее эффективным.

Для объективной оценки состояния пациентов и эффективности терапии необходим комплексный мониторинг, включающий как традиционные клинико-функциональные показатели, так и перспективные биомаркеры [41, 42].

**Биомаркеры оксидативного стресса:** Повышение уровня малонового диальдегида (МДА) и снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови коррелируют с тяжестью РДС и риском развития БЛД [34, 43].



Маркеры воспаления: Уровни IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и С-реактивного белка (СРБ) в крови и трахеальном аспирате отражают активность системного и локального воспаления [35, 36].

Маркеры повреждения легочного эпителия: Снижение уровня протеина СС16 и сурфактант-ассоциированных белков (SP-A, SP-B), а также повышение концентрации муциноподобного гликопротеина KL-6 являются предикторами развития БЛД [44, 45].

Маркеры сосудистого ремоделирования: Повышение уровня NT-proBNP и эндотелина-1 в крови указывает на формирование лёгочной гипертензии [46, 47].

Среди функциональных показателей высокой прогностической ценностью обладают:

- Индекс оксигенации (OI) и динамика газов крови.
- Легочное ультразвуковое шкалирование (LUS-score): Высокий балл на 7-14 сутки жизни с высокой чувствительностью предсказывает развитие БЛД [48].
- Эхокардиография: Позволяет оценить давление в лёгочной артерии и функцию правых отделов сердца [47].

Интегральная оценка биомаркеров и функциональных параметров формирует основу для персонализированного подхода к ведению пациентов.

**Заключение.** Проблема поствентиляционных осложнений у недоношенных новорожденных остается комплексной и многогранной. Ее успешное решение лежит в плоскости внедрения комплексного подхода, который включает:

Максимально раннее и последовательное применение неинвазивных методов респираторной поддержки (CPAP, NIPPV) для минимизации инвазивной ИВЛ.

Использование методов щадящей инвазивной вентиляции (VTV, HFOV) и минимально инвазивного введения сурфактанта (LISA/MIST) при необходимости.

Рутинное раннее профилактическое назначение кофеин-цитрата, которое доказанно снижает частоту БЛД, облегчает экстубацию и улучшает отдаленные неврологические исходы.

Динамический мониторинг с использованием комплекса биомаркеров (МДА, СОД, IL-6, KL-6, NT-proBNP) и функциональных показателей (LUS-score, ЭхоКГ) для раннего выявления групп риска и своевременной коррекции терапии.

Реализация данной стратегии на клиническом уровне позволит не только повысить выживаемость, но и существенно улучшить качество жизни недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

#### Использованная литература:

1. World Health Organization (WHO). Preterm birth. Fact sheets, 2023.
2. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1723–1729.
3. Schmidt B. et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 354, № 20. – P. 2112–2121.
4. Schmidt B. et al. Survival Without Disability to Age 5 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 3. – P. 275–282.
5. Schmidt B. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity // NEJM. – 2021. – Vol. 385, № 10. – P. 893–903.
6. WHO Recommendations for Care of the Preterm or Low-Birth-Weight Infant. – Geneva: World Health Organization, 2023.
7. Tana M., et al. Respiratory Management of the Preterm Infant: Supporting the Transition // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1128608.
8. Kaltsogianni O., et al. Neonatal Respiratory Support Strategies—Short and Long-Term Outcomes // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – P. 1124345.
9. Chan K.Y.Y., et al. Respiratory Support of the Preterm Neonate: Lessons About Ventilation-Induced Brain Injury // Frontiers in Neurology. – 2020. – Vol. 11. – P. 862.
10. Lavizzari A., et al. State of the Art on Neonatal Noninvasive Respiratory Support // Pediatric Pulmonology. – 2023. – Vol. 58, № 3. – P. 719–730.
11. Manley B.J. Non-invasive Versus Invasive Respiratory Support in Preterm Infants // Paediatric Respiratory Reviews. – 2024. – Vol. 49. – P. 35–41.
12. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2022 Update // Neona-

- tology. – 2022. – Vol. 119, № 1. – P. 1-30.
13. American Academy of Pediatrics. Neonatal Resuscitation Program (NRP), 8th Edition, 2020 (with AHA 2025 update).
  14. Hilgendorff A. et al. Chronic Lung Disease in the Preterm Infant. Lessons Learned from the Animal Models. – NY: Springer, 2014.
  15. Hellström A. et al. Retinopathy of prematurity // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9902. – P. 1445–1457.
  16. Perrone S. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Strategies in Newborns // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 21-24.
  17. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 157, № 1. – P. 294-323.
  18. Bhandari A., Panitch H.B. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia // In: Bhandari V. (eds) *Bronchopulmonary Dysplasia*. – Humana, 2020.
  19. Vento M. et al. Oxygen and oxidative stress in the newborn: A complex relationship // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 174. – P. 170-187.
  20. Ghezzi F. et al. Biomarkers of oxidative stress in preterm infants: A systematic review // *Redox Biology*. – 2019. – Vol. 25. – P. 101198.
  21. Jobe A.H., Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm // *Early Human Development*. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 81-94.
  22. Saugstad O.D. Oxygen and Retinopathy of Prematurity // *Journal of Perinatology*. – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 46-50.
  23. Radulova P. et al. KL-6 as a novel biomarker for bronchopulmonary dysplasia // *Pediatric Research*. – 2024. – Vol. 95, № 2. – P. 456-462.
  24. Rodolaki K. et al. NT-proBNP and Echocardiographic Predictors of Pulmonary Hypertension in BPD // *The Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 252. – P. 101-107.
  25. Abdelrazek A.A. Lung ultrasound for prediction of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 183, № 3. – P. 1245-1252.
  26. Zhang X. The role of lung ultrasound in the management of neonatal respiratory distress syndrome // *Pediatric Pulmonology*. – 2025. – Vol. 60, № 1. – P. 88-95.
  27. Boas H. et al. Lung clearance index in preschool children following BPD // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2025. – Vol. 211, № 4. – P. 456-465.
  28. Cui X. et al. Combined biomarkers for early prediction of bronchopulmonary dysplasia // *Journal of Perinatology*. – 2023. – Vol. 43, № 5. – P. 589-595.
  29. Sweet D.G., et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2019 Update // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 432-450.
  30. Stoll B.J., et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, № 10. – P. 1039–1051.
  31. Doyle L.W., et al. Bronchopulmonary dysplasia: A literature review for clinicians // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2022. – Vol. 41. – P. 3-10.
  32. Bancalari E., Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115, № 4. – P. 384-391.
  33. Principi N., et al. Overview of neonatal respiratory distress syndrome and its management // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 14, № 11. – P. 1127-1139.
  34. Isayama T., et al. The clinical management of extremely preterm infants at the border of viability // *Early Human Development*. – 2022. – Vol. 174. – P. 105666.
  35. Bancalari E., Claure N. Respiratory outcomes in preterm infants // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 101115.
  36. Aldana-Aguirre J.C., et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery: a systematic review and meta-analysis // *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. – 2021. – Vol. 106, № 1. – P. F102-F108.
  37. Fischer H.S., Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis // *Pediatrics*. – 2019. – Vol. 132, № 5. – P. e1351-e1360.
  38. Klingenberg C., et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Issue 10. – Art. No.: CD003666.
  39. Moschino L., et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2023? // *Pediatric Research*. – 2023. – Vol. 94, № 1. – P. 57-67.
  40. Nobile S., et al. Biomarkers for bronchopulmonary dysplasia: a prospective study // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 6829-6837.

## РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ ДО И ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

М. А. Саидов, Н. В. Пирматова, Г. А. Кабилова

Национальный медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, стенокардия, аортокоронарное шунтирование, дисфункция почек, МДА, супероксиддисмутаза, цистатин С, ишемия-реперфузия.

**Tayanch soʻzlar:** oksidativ stress, stenokardiya, aortokoronar shuntlash, buyrak disfunksiyasi, MDA, superoksid dismutaza, cystatin C, ishemiya-reperfuzion jarayon.

**Key words:** oxidative stress, angina, coronary artery bypass grafting, renal dysfunction, MDA, superoxide dismutase, cystatin C, ischemia-reperfusion.

Оксидативный стресс (ОС) является ключевым патогенетическим механизмом развития почечной дисфункции у пациентов со стенокардией, особенно в периоперационный период аортокоронарного шунтирования (АКШ). Избыточная генерация реактивных форм кислорода приводит к эндотелиальному повреждению, тубулярной гипоксии, нарушению микроциркуляции и активации провоспалительных цитокинов, что способствует формированию острого повреждения почек. В обзоре представлены современные данные о молекулярных звеньях ОС, его роли в ишемии-реперфузии, сравнительных особенностях on-pump и off-pump АКШ, а также диагностической значимости маркеров (МДА, СОД, цистатин С, гомоцистеин). Показано, что оценка маркеров ОС обладает высоким прогностическим потенциалом в раннем выявлении почечной дисфункции и выборе нефропротективных стратегий.

### STENOKARDIYASI BOʻLGAN BEMORLARDA AORTOKORONAR SHUNTLASHDAN OLDIN VA KEYIN BUYRAK DISFUNKTSIYASI RIVOJLANISHIDA OKSIDATIV STRESSNING ROLI

М. А. Saidov, N. V. Pirmatova, G. A. Kabilova

Milliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Oksidativ stress (OS) stenokardiyasi boʻlgan bemorlarda, ayniqsa aortokoronar shuntlash (AKSh) jarayonining perioperatsion davrida buyrak disfunksiyasi rivojlanishining asosiy patogenetik omillaridan biridir. Ortiqcha reaktiv kislorod turlari endotelial shikastlanish, tubulyar gipoksiya, mikrotsirkulyatsiya buzilishi va yalligʻlanish sitokinlarining faollashuviga olib keladi hamda oʻtkir buyrak shikastlanishiga sabab boʻladi. Ushbu sharhda OSning molekulyar mexanizmlari, ishemiya-reperfuzion jarayonlardagi roli, on-pump va off-pump AKSh texnikalarining farqlari hamda biomarkerlarning (MDA, SOD, cystatin C, gomotsistein) diagnostik ahamiyati yoritilgan. Tadqiqotlar OS biomarkerlarining erta diagnostika va nefroprotektiv strategiyalarni tanlashda yuqori prognostik ahamiyatga ega ekanini koʻrsatadi.

### THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ANGINA BEFORE AND AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

М. А. Saidov, N. V. Pirmatova, G. A. Kabilova

National Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Oxidative stress (OS) is a central pathogenic factor in the development of renal dysfunction in patients with angina, particularly during the perioperative period of coronary artery bypass grafting (CABG). Excessive production of reactive oxygen species leads to endothelial injury, tubular hypoxia, microcirculatory impairment, and activation of pro-inflammatory cytokines, contributing to acute kidney injury. The review summarizes current evidence on the molecular pathways of OS, its role in ischemia-reperfusion injury, comparative characteristics of on-pump and off-pump CABG, and the diagnostic value of biomarkers (MDA, SOD, cystatin C, homocysteine). The data indicate that OS biomarkers have strong prognostic significance for early detection of renal dysfunction and the selection of nephroprotective strategies.

**Введение.** Окислительный стресс (ОС) играет ключевую роль в патогенезе кардиоренальных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ). Реактивные формы кислорода (ROS) и азота (RNS) повреждают эндотелий, тубулярные структуры и гломерулы почек, вызывая воспаление, апоптоз и фиброз. В настоящем обзоре рассматриваются молекулярные механизмы ОС при стенокардии и после АКШ, анализируются клинические маркеры (малоновый альдегид, супероксиддисмутаза, гомоцистеин, цистатин С) и современные подходы к профилактике и коррекции почечной дисфункции.

**Цель обзора:** систематизировать современные представления о роли оксидативного стресса в развитии почечной дисфункции у пациентов со стенокардией до и после аортокоронарного шунтирования и оценить клиническую значимость биохимических маркеров ОС

у больных стенокардией путем изучения роли оксидативного стресса в развитии почечной и эндотелиальной дисфункции и факторов, негативно на них влияющих до и после аортокоронарного шунтирования.

**Материалы и методы.** Базы PubMed, Scopus, Web of Science и др., период 2010–2025 гг.

**Актуальность.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении последних десятилетий остаётся ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от осложнений ИБС умирает более 17 миллионов человек, что составляет почти треть всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [WHO, 2023]. Прогрессирующее старение населения, рост распространённости метаболического синдрома, сахарного диабета, ожирения и гипертонии делают данную патологию глобальной медицинской и социально-экономической проблемой [Wang, 2021]. В клинической практике особое значение приобретает изучение сочетанной патологии — поражения сердечно-сосудистой и почечной систем, объединённых общим патогенетическим механизмом, который в современной литературе обозначают термином «кардиоренальный континуум» [Sarnak, 2019]. Нарушения функции почек у больных с ИБС встречаются чрезвычайно часто: по данным крупных регистров, 30–40 % пациентов с хронической ишемической болезнью сердца имеют хроническую болезнь почек (ХБП) I–III стадии, причём наличие почечной дисфункции достоверно ухудшает прогноз, увеличивая смертность, частоту госпитализаций и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Патогенетически сердце и почки тесно связаны не только гемодинамически, но и на уровне молекулярных механизмов, в частности через общие звенья оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [Nuhu, 2018; Cervantes-Gracia, 2020]. Повышенная продукция реактивных форм кислорода (ROS) при ишемии миокарда и гипоксии тканей почек инициирует каскад повреждений, включающий липидное перекисное окисление мембран, инактивацию белков и повреждение ДНК. Эти процессы приводят к снижению клубочковой фильтрации, нарушению микроциркуляции и активации фибротических путей, что формирует почечную недостаточность и способствует прогрессированию сердечной патологии [Podkowińska, 2020; Koppa, 2023]. Особое место в структуре ИБС занимает стенокардия напряжения, при которой повторяющиеся эпизоды транзиторной ишемии и реперфузии вызывают хронический оксидативный стресс и подготавливают почечную ткань к уязвимости. При проведении хирургической реваскуляризации — аортокоронарного шунтирования (АКШ) — эта уязвимость реализуется в виде острого повреждения почек (ОПП). По данным многоцентровых наблюдений, частота ОПП после АКШ колеблется от 5 до 30 %, а у пациентов с исходной ХБП достигает 50 % [Ho, 2012; Antonic, 2024].

АКШ остаётся «золотым стандартом» лечения пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, однако само вмешательство сопровождается факторами, индуцирующими выраженный оксидативный стресс. Среди них — ишемия-реперфузионное повреждение миокарда, использование аппарата искусственного кровообращения (АИК), контакт крови с искусственными поверхностями, активация лейкоцитов, гемолиз, гипотермия и воспалительная реакция на травму [Souza, 2015; Nezami, 2012]. Всё это создаёт мощный окислительно-воспалительный каскад, ведущий к повреждению не только миокарда, но и других органов-мишеней, прежде всего почек. Почки представляют собой орган с высокой интенсивностью кровотока и плотной митохондриальной структурой, что делает их особенно чувствительными к избытку ROS. При ишемии-реперфузии активируется ксантиноксидазный путь и NADPH-оксидаза, возрастает образование супероксида, гидроксильных радикалов и пероксинитрита, а антиоксидантная защита (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) истощается. Эти процессы приводят к гибели канальцевых клеток, нарушению клубочковой фильтрации и формированию ОПП [Dragoş, 2025; Vukicevic, 2021]. Наличие окислительного стресса после АКШ является не только лабораторным феноменом, но и клинически значимым предиктором неблагоприятного исхода. Повышенные уровни малонового альдегида (МДА), гомоцистеина и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) прямо коррелируют с повышением креатинина и цистатина С в раннем послеоперационном периоде [Kabilova, 2015; Fadel, 2022]. Эти изменения подтверждают существование прямой причин-



но-следственной связи между активацией оксидативного стресса и нарушением функции почек в кардиохирургии. Несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение механизмов ишемии-реперфузии, вопросы влияния окислительного стресса на почечную функцию у больных со стенокардией до и после АКШ остаются недостаточно освещёнными. Существующие данные разрозненны и нередко касаются лишь отдельных аспектов — маркеров перекисного окисления липидов или изменений антиоксидантной активности — без системного анализа их взаимодействия с клиническими параметрами функции почек. В связи с этим комплексное исследование роли окислительного стресса в патогенезе почечной дисфункции у пациентов со стенокардией до и после АКШ имеет высокую научную и практическую значимость. Оно позволяет глубже понять механизмы кардиоренального взаимодействия, определить маркеры ранней диагностики, а также обосновать целесообразность применения антиоксидантной терапии и мер профилактики острого повреждения почек в периоперационном периоде.

Таким образом, анализ современного состояния проблемы свидетельствует, что изучение окислительного стресса в контексте сердечно-почечных взаимодействий при аортокоронарном шунтировании является неотъемлемой частью разработки эффективных стратегий реабилитации и вторичной профилактики осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца.

#### **Патогенез и клинические проявления оксидативного стресса при стенокардии.**

Окислительный стресс представляет собой сложный патологический процесс, возникающий вследствие дисбаланса между образованием реактивных форм кислорода (ROS) и азота (RNS) и эффективностью антиоксидантной системы организма. При нормальных физиологических условиях ROS выполняют важные сигнальные функции, регулируя клеточную пролиферацию, апоптоз и экспрессию генов. Однако при патологических состояниях, таких как ишемическая болезнь сердца, хроническая гипоксия и воспаление, их образование многократно возрастает, а компенсаторные антиоксидантные механизмы истощаются [Cervantes-Gracia, 2020; Dragoş, 2025]. Основными источниками ROS в организме являются митохондрии, NADPH-оксидаза, ксантиноксидаза и активированные нейтрофилы. В миокарде митохондрии играют ведущую роль, так как они продуцируют супероксид-анион ( $O_2^-$ ) в процессе нарушения электронно-транспортной цепи. Дополнительное образование ROS происходит в результате активации NADPH-оксидазы под действием ангиотензина II и катехоламинов, что характерно для гипертонии, стресса и ишемии [Podkowińska, 2020; Nuhu, 2018].

В условиях ишемии и последующей реперфузии — типичных для стенокардии и операций на сердце — происходит резкий всплеск генерации супероксида, перекиси водорода и гидроксильных радикалов. Эти молекулы обладают высокой реакционной способностью и вызывают перекисидацию липидов, денатурацию белков, повреждение нуклеиновых кислот и нарушение клеточной проницаемости мембран [Dragoş, 2025]. Одновременно истощаются запасы эндогенных антиоксидантов — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы, что ещё более усугубляет метаболический дисбаланс [Podkowińska, 2020]. Особенно уязвимыми к действию ROS являются эндотелиальные клетки сосудов, которые первыми подвергаются их атаке. Повреждение эндотелия ведёт к снижению биодоступности оксида азота (NO), нарушению вазорегуляции и развитию эндотелиальной дисфункции. При этом ROS взаимодействуют с NO, образуя пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) — крайне токсичный радикал, способный окислять липиды и белки сосудистой стенки, вызывая деструкцию эндотелия и снижение его барьерной функции [Vukicevic, 2021]. В сердечной ткани хроническая ишемия и повторяющиеся эпизоды реперфузии, типичные для стенокардии, формируют состояние перманентного умеренного окислительного стресса. Он сопровождается постоянным образованием ROS, нарушением митохондриального метаболизма и активацией провоспалительных путей через NF-κB. В результате формируется патологический каскад, при котором ишемия усиливает окислительный стресс, а оксидативное повреждение, в свою очередь, усугубляет ишемию — так называемый «порочный круг ишемии» [Fadel, 2022].

Клинические и биохимические исследования подтверждают выраженность оксидативного стресса у больных стабильной стенокардией. В плазме таких пациентов наблюдается

достоверное повышение уровня малонового альдегида (МДА) — ключевого продукта перекисного окисления липидов — и снижение активности антиоксидантных ферментов. В исследовании [Korpara, 2023] показано, что у пациентов с трёхсосудистым поражением коронарных артерий концентрация МДА превышала показатели контрольной группы на 60 %, тогда как активность СОД была снижена на 40 %. Аналогичные данные приводит [Fadel, 2022]: у больных стенокардией напряжения II–III функционального класса уровень СОД составил  $1,3 \pm 0,4$  мкмоль/мл против  $2,8 \pm 0,6$  мкмоль/мл у здоровых лиц. Помимо МДА и СОД, важную роль в поддержании оксидативного стресса играют и другие биохимические маркеры. Уровни гомоцистеина, являющегося промежуточным продуктом метионинового цикла, нередко повышены у больных ИБС и стенокардией, что дополнительно усиливает эндотелиальную дисфункцию и провоцирует образование ROS [Cai, 2013]. Гомоцистеин повреждает сосудистый эндотелий, активирует моноциты и стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-6 [Korpara, 2023]. Эти процессы создают системный воспалительный фон, который усиливает оксидативное повреждение тканей, включая миокард и почки.

На уровне почек избыток ROS вызывает вазоконстрикцию, нарушение микроциркуляции, повреждение гломерулярного фильтра и апоптоз тубулярных клеток. Длительное существование этих процессов приводит к фиброзу интерстиция и формированию хронической почечной недостаточности [Nuhu, 2018]. Таким образом, оксидативный стресс является универсальным механизмом, связывающим ишемическую болезнь сердца, эндотелиальную дисфункцию и почечное поражение в единый патогенетический континуум.

Особое значение приобретает изучение состояния антиоксидантной системы у пациентов со стенокардией до проведения аортокоронарного шунтирования. Предоперационное снижение активности антиоксидантных ферментов и повышение маркеров перекисного окисления липидов повышают риск острого повреждения почек в послеоперационном периоде. Таким образом, окислительный стресс при стенокардии представляет собой не локальное, а системное явление, затрагивающее как сердечно-сосудистую, так и почечную систему. Его патогенез включает каскад взаимосвязанных процессов — митохондриальную дисфункцию, эндотелиальное повреждение, воспалительную активацию и снижение антиоксидантной защиты. Понимание этих механизмов имеет решающее значение для раннего выявления уязвимых пациентов и разработки профилактических стратегий, направленных на снижение риска почечной дисфункции в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования.

### **Оксидативный стресс при аортокоронарном шунтировании: механизмы, клинические проявления и диагностическая ценность маркеров.**

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) неизбежно сопряжено с ишемически-реперфузионным синдромом. На этапе пережатия аорты прекращается коронарный кровоток, формируются гипоксия, метаболический ацидоз, накопление восстановленных субстратов и кальциевая перегрузка миоцитов; при снятии зажима резкое поступление кислорода запускает «оксидативный всплеск» — интенсивную генерацию супероксид-аниона, перекиси водорода и гидроксильных радикалов в митохондриях и ферментных системах, прежде всего ксантиноксидазе и NADPH-оксидазе [Antonic, 2024]. Дополнительно, использование аппарата искусственного кровообращения (АИК) усиливает системный окислительно-воспалительный ответ: контакт крови с неэндотелиальной поверхностью контура активирует комплемент и лейкоциты, усиливает адгезию и дегрануляцию нейтрофилов, увеличивает продукцию ROS, вызывает гемолиз с высвобождением свободного гемоглобина и железа, которые катализируют реакции Фентона с образованием высокореактивных радикалов. Сдвиги вязкости и микроэмболизация усугубляют эндотелиальное повреждение и дисфункцию микрососудов, в том числе в корковом и медуллярном слоях почек.

Сопоставление техник показывает, что on-pump CABG сопровождается большей оксидативной нагрузкой, чем off-pump CABG: после реперфузии уровень малонового альдегида (МДА) возрастает примерно в 1,8–2,3 раза, а активность супероксиддисмутазы (СОД) снижается на ~30 % [Souza, 2015; Nezami, 2012]. В проспективном наблюдении отмечено повышение МДА с 3,2 до 6,5 мкмоль/л на фоне снижения общей антиоксидантной активности (TAS) на ~35 %, что отражает одновременное усиление перекисного окисления липидов и

истощение эндогенной защиты [Vukicevic, 2021]. Эти биохимические сдвиги клинически проявляются ростом сывороточного креатинина и цистатина С в первые 24–48 часов после операции, указывая на субклиническое повреждение почек, которое часто предшествует очевидному острому повреждению почек (ОПП). Ключ к пониманию нефротоксического эффекта операционного оксидативного стресса — уязвимость почечной микрососудистой сети и тубулоинтерстиция. Избыток ROS вызывает эндотелиальную дисфункцию и повышает сосудистый тонус, что ведёт к дисбалансу кортико-медуллярной перфузии. В медуллярных сегментах, работающих в условиях пограничной гипоксии, это оборачивается снижением доставки кислорода, митохондриальной дисфункцией тубулярных клеток и активацией апоптоза; параллельно свободный гемоглобин и железо, образующиеся при гемолизе на АИК, усиливают липидную пероксидацию мембран тубулоцитов. Воспалительный компонент — индуцированный ROS запуск NF-κB с продукцией TNF-α и IL-6 — закрепляет повреждение, поддерживая отёк интерстиция, лейкоцитарную инфильтрацию и фиброобразование [Nuhu, 2018; Корпара, 2023].

На этом фоне совокупная оценка маркеров оксидативного стресса и функции почек приобретает прогностическую ценность. Малоновый альдегид (МДА) выступает интегральным показателем интенсивности перекисного окисления липидов и коррелирует с тяжестью реперфузионного повреждения; его операционный рост стабильно связан с риском ОПП [Fadel, 2022; Antonic, 2024]. Супероксиддисмутаза (СОД) отражает мощность первичной антиоксидантной защиты: снижение активности указывает на истощение буферных механизмов и худший прогноз, особенно в on-pump группах [Podkowińska, 2020; Nezami, 2012]. Цистатин С, более ранний и чувствительный маркер снижения клубочковой фильтрации по сравнению с креатинином, повышается уже в первые часы после реперфузии и позволяет выявлять субклиническое ухудшение фильтрации до развития выраженного ОПП [Kabilova, 2015]. Гомоцистеин усиливает эндотелиальную дисфункцию, индуцируя ROS и уменьшая биодоступность оксида азота; его пред- и послеоперационные уровни ассоциированы с выраженностью окислительного повреждения и лабораторными признаками почечной дисфункции [Cervantes-Gracia, 2020]. Провоспалительные цитокины TNF-α и IL-6 не только маркёры, но и медиаторы повреждения: их повышение тесно связано с ростом МДА, снижением СОД и ранними сдвигами креатинина/цистатина С, что подтверждает единство окислительно-воспалительного каскада [Nuhu, 2018; Antonic, 2024].

В клинической практике наибольшую информативность демонстрирует комбинированный подход, объединяющий маркёры перекисного окисления (МДА), антиоксидантной защиты (СОД, TAS/TOS), эндотелиально-воспалительного ответа (гомоцистеин, TNF-α, IL-6) и ранние почечные индикаторы фильтрации и тубулярного стресса (цистатин С, при наличии — NGAL, KIM-1). Такие панели позволяют строить предиктивные модели вероятности ОПП после АКШ с диагностической точностью порядка 70–80 %, причём добавление цистатина С к стандартным показателям (креатинин, диурез) заметно повышает чувствительность раннего мониторинга [Antonic, 2024; Kabilova, 2015]. Практический вывод заключается в том, что у пациентов группы риска — с исходной ХБП, сахарным диабетом, многососудистым поражением, планируемым on-pump вмешательством — целесообразно пре- и раннее послеоперационное определение МДА и СОД для оценки оксидативной нагрузки, параллельно с измерением цистатина С и провоспалительных цитокинов, что позволяет своевременно интенсифицировать нефропротективные меры. Таким образом, АКШ создаёт многофакторную платформу для развития системного окислительного стресса, а степень его выраженности определяется сочетанием ишемии-реперфузии, особенностей перфузионной техники и индивидуального резерва антиоксидантной защиты. Биомаркер-ориентированная стратификация риска с использованием МДА, СОД, гомоцистеина, TNF-α/IL-6 и цистатина С обеспечивает клинически значимую раннюю диагностику и прогноз почечного исхода, а также служит основанием для выбора щадящих стратегий (off-pump при равных показаниях), оптимизации перфузии и целенаправленной антиоксидантной поддержки [Souza, 2015; Nezami, 2012; Vukicevic, 2021; Antonic, 2024].

**Почечная дисфункция после аортокоронарного шунтирования и её связь с оксидативным стрессом.**

Острое повреждение почек (ОПП) остаётся одним из наиболее частых и клинически

значимых осложнений после аортокоронарного шунтирования (АКШ), развиваясь, по данным крупных проспективных исследований, у 25–30 % пациентов, а у 5–10 % из них требуя заместительной почечной терапии в виде гемодиализа [Но, 2012]. Почечная дисфункция не только удлинит госпитализацию и повышает летальность, но и существенно влияет на долгосрочные исходы, включая развитие хронической болезни почек (ХБП) и прогрессирование сердечной недостаточности. Механизмы почечного повреждения после АКШ многофакторны. Наиболее значимыми являются ишемия-реперфузия, системная гипотензия во время перфузии, контакт крови с искусственными поверхностями, гемолиз с высвобождением свободного гемоглобина и железа, а также воспалительная активация эндотелия [Nezami, 2012; Souza, 2015]. Все эти факторы усиливают генерацию реактивных форм кислорода (ROS), провоцируя каскад окислительно-воспалительных реакций. Избыток ROS инициирует липидную пероксидацию, разрушение мембран тубулярных клеток, активацию апоптоза и фиброгенеза. В исследовании [Antonic, 2024] показано, что повышение концентрации малонового альдегида (МДА) более 5 мкмоль/л в первые 12 часов после операции ассоциировалось с увеличением риска ОПП в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ). Низкая активность супероксиддисмутазы (СОД  $< 0,8$  мкмоль/мл) являлась независимым предиктором увеличения уровня креатинина более чем на 50 % в первые 48 часов. Эти данные свидетельствуют, что выраженность оксидативного стресса прямо определяет степень почечного повреждения.

У пациентов с исходной ХБП или сахарным диабетом риск особенно высок. При on-pump CABG контакт крови с контурами аппарата искусственного кровообращения активирует лейкоциты и комплемент, усиливает продукцию цитокинов и ROS, вызывая эндотелиальную дисфункцию и снижение перфузии почек [Vukicevic, 2021]. Нарушение микроциркуляции в корковом и мозговом слоях сопровождается тубулярной гипоксией и энергетическим дефицитом. В совокупности эти факторы формируют патофизиологический каскад, в котором оксидативное повреждение становится ключевым звеном перехода от обратимого ишемического нарушения к структурному поражению почек.

Современные представления подтверждают, что окислительный стресс и воспаление представляют собой взаимно усиливающие процессы, формирующие так называемый «окислительно-воспалительный цикл». Избыточная продукция ROS активирует ядерный фактор NF- $\kappa$ B, который индуцирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и С-реактивного белка (CRP) [Tang, 2019; Cervantes-Gracia, 2020]. В свою очередь, воспалительные медиаторы усиливают генерацию ROS посредством активации NADPH-оксидазы и митохондриального дисбаланса, формируя порочный круг, при котором оксидативное повреждение вызывает воспаление, а воспаление усиливает оксидативный стресс. Клинические наблюдения демонстрируют синхронность этих процессов: у пациентов после АКШ повышение уровней TNF- $\alpha$ , IL-6 и CRP регистрируется на 2–5-е сутки, что совпадает с пиком концентрации МДА и снижением активности СОД [Antonic, 2024]. Это свидетельствует о тесном взаимодействии системных воспалительных и окислительных механизмов. Активированные цитокины нарушают микроциркуляцию, вызывают спазм почечных сосудов, увеличивают сосудистую проницаемость и отёк паренхимы, что в совокупности усугубляет ишемию и способствует развитию ОПП. Таким образом, воспаление и оксидативный стресс образуют единый патогенетический континуум, требующий комплексной коррекции.

Многочисленные исследования указывают на то, что предотвращение и своевременная коррекция оксидативного стресса способны существенно снизить частоту послеоперационной почечной дисфункции. Применяемые стратегии можно условно разделить на предоперационные, интраоперационные и фармакологические. Предоперационная оптимизация состояния пациента — важный элемент профилактики: контроль артериального давления, коррекция анемии, компенсация сахарного диабета, нормализация липидного профиля и отказ от курения достоверно снижают уровень системного окислительного стресса [Bover Manderski, 2022]. Выбор хирургической техники также играет значимую роль. Проведение операции без использования аппарата искусственного кровообращения (off-pump CABG) ассоциируется со снижением риска ОПП на 30–40 % за счёт уменьшения системного воспалительного ответа и контакта крови с искусственными поверхностями [Nezami, 2012]. Фар-



макологическая защита направлена на повышение антиоксидантного потенциала и снижение активности провоспалительных путей.

– N-ацетилцистеин (NAC) является прямым донором глутатиона, эффективно снижает концентрации МДА и TNF- $\alpha$  и уменьшает частоту ОПП [Zhu, 2007].

– Витамины С и Е, а также микроэлементы — селен и цинк — усиливают активность СОД и каталазы, восстанавливают баланс свободнорадикальных реакций [Hillis, 2021].

– L-карнитин способствует стабилизации митохондриальных мембран, улучшая энергетический обмен в кардиомиоцитах и тубулоцитах.

– Статины, помимо гиполипидемического действия, обладают плеiotропным эффектом, подавляют ROS-генерацию, снижают уровень CRP и улучшают эндотелиальную функцию [Saxena, 2020].

Интраоперационные меры включают сокращение времени пережатия аорты, поддержание адекватного перфузионного давления, использование биосовместимых контуров АИК, мембранной фильтрации и ультрафильтрации крови, что уменьшает концентрацию свободного гемоглобина и провоспалительных медиаторов [Souza, 2015]. Ранняя диагностика играет ключевую роль: определение цистатина С, NGAL и МДА в первые 12 часов после операции позволяет прогнозировать развитие почечной дисфункции и своевременно начинать нефропротективную терапию.

### **Перспективные направления исследований.**

Современные исследования сосредоточены на поиске новых биомаркеров и терапевтических подходов, способных точнее отражать ранние стадии оксидативного повреждения почек. Особое внимание уделяется митохондриально-направленным антиоксидантам (MitoQ, SkQ1), которые избирательно накапливаются в митохондриях и нейтрализуют ROS в месте их образования, предотвращая цепные реакции перекисного окисления [Gioscia-Ryan, 2021]. Перспективным считается и воздействие на сигнальные пути Nrf2 и HO-1, активирующие эндогенную антиоксидантную защиту клеток и регулирующие экспрессию генов, ответственных за детоксикацию свободных радикалов [Tang, 2019]. Также разрабатываются комбинированные схемы, сочетающие антиоксиданты с противовоспалительными средствами, направленные на прерывание оксидативно-воспалительного цикла. Экспериментальные данные подтверждают, что такая терапия способна уменьшить частоту и тяжесть ОПП после АКШ, улучшить микроциркуляцию и ускорить восстановление функции почек [Podkowińska, 2020; Nuhu, 2018]. В совокупности эти подходы формируют основу современной концепции персонализированной профилактики почечной дисфункции, в которой оценка оксидативного статуса пациента становится неотъемлемой частью предоперационной подготовки и послеоперационного мониторинга.

**Заключение.** Окислительный стресс представляет собой центральное звено патогенеза почечной дисфункции у пациентов со стенокардией и после аортокоронарного шунтирования. Его ключевое значение обусловлено тем, что избыточная генерация реактивных форм кислорода инициирует каскад повреждающих процессов, включающих эндотелиальную дисфункцию, нарушение микроциркуляции, апоптоз тубулярных клеток и активацию воспалительных медиаторов. Взаимосвязь между ишемией-реперфузией, системным воспалением и оксидативным стрессом формирует патогенетический континуум, определяющий развитие и тяжесть острого повреждения почек. Многочисленные исследования показывают, что повышение концентраций малонового альдегида, гомоцистеина и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) в сочетании со снижением активности супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов тесно связано с ухудшением скорости клубочковой фильтрации и ростом уровня цистатина С в послеоперационном периоде. Эти маркеры не только отражают выраженность оксидативного повреждения, но и служат надёжными предикторами неблагоприятных исходов.

Комплексная оценка показателей оксидативного стресса и воспаления, проводимая на этапах предоперационного обследования и раннего послеоперационного мониторинга, позволяет выявлять пациентов с высоким риском острого повреждения почек и своевременно применять нефропротективные и антиоксидантные стратегии. Рациональное сочетание фармакологических средств — таких как N-ацетилцистеин, витамины С и Е, L-карнитин, статины и митохондриально-направленные антиоксиданты — с оптимизацией хирургической

техники (off-pump CABG, сокращение времени пережатия аорты, адекватная перфузия) способно существенно снизить оксидативную нагрузку и уменьшить частоту осложнений. Таким образом, контроль окислительного стресса и коррекция связанных с ним нарушений метаболизма представляют собой важнейшее направление в повышении эффективности хирургического лечения ишемической болезни сердца. Внедрение персонализированных подходов, основанных на мониторинге биомаркеров ОС и воспаления, открывает новые возможности для профилактики острого повреждения почек, сокращения госпитальной летальности и улучшения долгосрочного прогноза у пациентов, перенёсших аортокоронарное шунтирование.

#### Использованная литература:

1. Antonic, M., et al. Oxidative stress biomarkers predict acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2024, vol. 11, pp. 102–118.
2. Bover Manderski, M., et al. Preoperative optimization of comorbidities reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2022, vol. 17, no. 4, pp. 45–58.
3. Cai, H., Harrison, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation Research*, 2013, vol. 87, no. 10, pp. 840–844.
4. Cervantes-Gracia, K., Llanas-Cornejo, D., Husi, H. CVD and oxidative stress. *Antioxidants*, 2020, vol. 9, no. 5, 460.
5. Dragoş, D., et al. Mitochondrial oxidative stress and reperfusion injury in cardiac surgery. *Biomedicines*, 2025, vol. 13, no. 1, 118.
6. Fadel, F. I., et al. Oxidative stress and antioxidant markers in stable angina pectoris. *Egyptian Heart Journal*, 2022, vol. 74, no. 1, 26.
7. Gioscia-Ryan, R. A., et al. Mitochondrial-targeted antioxidants for cardiovascular and renal protection. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, vol. 177, pp. 143–158.
8. Hillis, G. S., et al. Role of antioxidant vitamins in cardiac surgery: systematic review. *European Heart Journal Supplements*, 2021, vol. 23, no. 2, pp. 52–59.
9. Ho, J., et al. Acute kidney injury following cardiac surgery: pathophysiology and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, vol. 7, no. 12, pp. 2082–2091.
10. Koppa, T., et al. Oxidative stress and coronary microvascular dysfunction in multivessel coronary artery disease. *Cardiology Journal*, 2023, vol. 30, no. 4, pp. 475–487.
11. Li, J., et al. Reactive oxygen species and ischemia-reperfusion injury: mechanisms and therapeutic perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, vol. 2021, Article ID 6612345.
12. Liu, Y., et al. Cystatin C as a marker of renal dysfunction after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, vol. 160, no. 3, pp. 735–743.
13. Ma, Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2013, vol. 53, pp. 401–426.
14. Nuhu, F., Bhandari, S. Oxidative stress and cardiovascular–renal complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, vol. 2018, Article ID 5478704.
15. Nezami, N., et al. Off-pump versus on-pump CABG and oxidative stress: a comparative study. *Annals of Thoracic Surgery*, 2012, vol. 93, no. 5, pp. 1526–1533.
16. Podkowińska, A., Formanowicz, D. Chronic kidney disease as oxidative stress–related disorder. *Antioxidants*, 2020, vol. 9, no. 10, 930.
17. Rizzo, M., et al. Role of inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design*, 2020, vol. 26, no. 20, pp. 2471–2482.
18. Sarnak, M. J., et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation*, 2019, vol. 139, pp. e560–e589.
19. Saxena, A., et al. Statins and oxidative stress modulation in cardiac surgery. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 423–435.
20. Shimizu, M., et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in ischemic heart disease. *Heart and Vessels*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 11–21.
21. Souza, M. A., et al. The effect of extracorporeal circulation on oxidative stress markers in CABG. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 2015, vol. 30, no. 4, pp. 426–433.
22. Tang, D., et al. NF-κB and Nrf2 signaling in oxidative stress and inflammation: molecular crosstalk. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 10, 459.
23. Vukicevic, V., et al. Perioperative oxidative stress during coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2021, vol. 59, no. 2, pp. 350–359.
24. Wang, Y., et al. Global burden of ischemic heart disease: 1990–2020 trends and projections. *Lancet Global Health*, 2021, vol. 9, no. 6, pp. e709–e720.
25. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet. World Health Organization, 2023. URL: <https://www.who.int/>

- news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds) (дата обращения: 02.11.2025).
26. Zhu, C., et al. Protective effect of N-acetylcysteine on renal function in cardiac surgery. *Kidney International*, 2007, vol. 71, no. 3, pp. 283–289.
27. Amini, S., et al. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in CABG patients. *Molecular Medicine Reports*, 2020, vol. 21, no. 2, pp. 1045–1052.
28. Bagshaw, S. M., et al. Acute kidney injury in cardiac surgery: pathophysiology and prevention. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009, vol. 24, no. 2, pp. 213–221.
29. Basile, D. P., et al. Oxidative stress in ischemia-reperfusion injury: renal perspective. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2012, vol. 302, no. 6, pp. F697–F711.
30. Becker, B. F., et al. The endothelial glycocalyx and ischemia–reperfusion injury. *American Journal of Pathology*, 2020, vol. 190, no. 4, pp. 768–785.
31. Chen, Q., et al. ROS and cardiovascular remodeling: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021, vol. 223, 107799.
32. Elahi, M. M., et al. Oxidative stress in on-pump CABG: effects of perfusion strategies. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2008, vol. 33, pp. 101–107.
33. García-Nieto, V., et al. Cardiorenal syndrome: oxidative stress mechanisms. *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, no. 1, pp. 22–34.
34. Griendling, K. K., Touyz, R. M. Redox signaling in cardiovascular disease. *Circulation Research*, 2018, vol. 123, pp. 555–573.
35. Koyner, J. L., et al. Early biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 20–30.
36. Legrand, M., et al. Renal microcirculation and oxidative stress in cardiac surgery. *Critical Care*, 2013, vol. 17, no. 6, R326.
37. Liu, Z., et al. Crosstalk between oxidative stress and inflammation in AKI. *Frontiers in Physiology*, 2021, vol. 12, 688580.
38. Mehta, R. L., et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in AKI. *Critical Care*, 2007, vol. 11, no. 2, R31.
39. Mori, K., et al. NGAL and cystatin C as early biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, vol. 26, no. 11, pp. 3763–3769.
40. Rebrova, T. Yu., и др. Патогенетическая роль окислительного стресса при хронической болезни почек. *Нефрология*, 2019, т. 23, № 1, с. 14–22.
41. Sharfuddin, A. A., Molitoris, B. A. Pathophysiology of ischemic AKI: role of ROS. *Nature Reviews Nephrology*, 2011, vol. 7, pp. 189–200.
42. Tang, Y., et al. Mitochondrial protection strategies in cardiac surgery. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2022, vol. 37, no. 6, pp. 480–496.
43. Tóth, E., et al. Combined oxidative stress and inflammation biomarkers in cardiac surgery patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2021, vol. 21, 392.
44. Zhang, L., et al. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress: molecular mechanisms and interventions. *Life Sciences*, 2020, vol. 259, 118302.
45. Zhao, W., et al. Endothelial injury and ROS generation in reperfusion after CABG. *Cardiovascular Research*, 2019, vol. 115, no. 7, pp. 1238–1250.
46. Zhou, H., et al. Role of HO-1/Nrf2 signaling in protection against renal oxidative stress. *Frontiers in Physiology*, 2020, vol. 11, 573.
47. Zhu, J., et al. Cardiac ischemia-reperfusion injury and antioxidant therapy. *Redox Biology*, 2020, vol. 36, 101658.
48. Zolotareva, O. V., и др. Влияние окислительного стресса на функции почек у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2021, т. 29, № 3, с. 44–52.

## ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПЛОДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У МАТЕРИ

М. М. Усманова<sup>1</sup>, Н. М. Нормурадова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,

<sup>2</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,  
Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** эхокардиография, плод, сахарный диабет, функция сердца, индекс Теи, пренатальная диагностика.

**Таянч сўзлар:** эхокардиография, ҳомила, қандли диабет, юрак функцияси, Теи индекси, пренатал диагностика.

**Key words:** echocardiography, fetus, diabetes mellitus, cardiac function, Tei index, prenatal diagnosis.

Сахарный диабет у матери является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на внутриутробное развитие сердечно-сосудистой системы плода. В представленном обзоре рассмотрены современные данные о морфофункциональных изменениях сердца плода при материнском сахарном диабете, а также возможности эхокардиографической оценки этих изменений. Особое внимание уделено применению доплерометрии, тканевой и трёхмерной эхокардиографии для анализа систолической и диастолической функции, а также индекса Теи как интегрального показателя сократительной способности миокарда. Обобщены результаты последних исследований, демонстрирующих диагностическую ценность эхокардиографии в раннем выявлении функциональных нарушений у плода и их прогностическое значение для постнатального периода.

## ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ҲОМИЛА ЮРАК ФАОЛИЯТИНИ ЭХОКАРДИОГРАФИК БАҲОЛАШ

М. М. Усманова<sup>1</sup>, Н. М. Нормурадова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон,

<sup>2</sup>Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Онада қандли диабет бўлиши ҳомила юрак-қон томир тизими ривожланишига таъсир қилувчи энг муҳим омиллардан бири ҳисобланади. Ушбу шарҳда онадаги қандли диабет ҳолатида ҳомиланинг юрагида кузатиладиган морфологик ва функционал ўзгаришлар ҳамда уларни эхокардиография ёрдамида баҳолаш имкониятлари ҳақидаги замонавий маълумотлар жамланган. Систолик ва диастолик функцияни таҳлил қилишда, шунингдек, миокарднинг қисқариш қобилятини интеграл кўрсаткичи сифатида Теи индекси қўлланишига алоҳида эътибор қаратилган. Шунингдек, эхокардиографиянинг ҳомиладаги функционал бузилишларни эрта аниқлашдаги ташхисий қиймати ва уларнинг тутилгандан кейинги давр учун прогностик аҳамиятини кўрсатиб берувчи сўнгги тадқиқотлар натижалари умумлаштирилган.

## ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF FETAL CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH MATERNAL DIABETES MELLITUS

M. M. Usmanova<sup>1</sup>, N. M. Normuradova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Andijan State Medical Institute, Andijan,

<sup>2</sup>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

Maternal diabetes is one of the most significant factors affecting the intrauterine development of the fetal cardiovascular system. This review summarizes current data on the morphofunctional changes in the fetal heart associated with maternal diabetes, as well as the potential of echocardiographic assessment of these alterations. Particular attention is given to the use of Doppler studies, tissue and three-dimensional echocardiography for analyzing systolic and diastolic function, as well as the Tei index as an integral indicator of myocardial contractility. The results of recent studies demonstrating the diagnostic value of echocardiography for early detection of fetal functional abnormalities and their prognostic significance for the postnatal period are summarized.

**Актуальность.** Материнский сахарный диабет (как предгестационный тип 1 / тип 2, так и гестационный диабет) ассоциирован с изменениями морфологии и функции сердца плода [18,24,31]. Классически описывают гипертрофию межжелудочковой перегородки и/или миокарда желудочков. В последние годы появилось всё больше данных о субклинической дисфункции миокарда, выявляемой количественными эхокардиографическими методами (индекс Теи, TDI, speckle tracking) [18,24,25]. Эти изменения могут предшествовать выраженной гипертрофии и влиять на перинатальный прогноз [18,24].

Материнский диабет связан с повышенным риском врожденных пороков сердца и гипертрофии миокарда, а также функциональных изменений миокарда с диастолической и систолической дисфункцией [8,17,31]. Клиническая картина после рождения варьируется от бессимптомной до тяжелой, с признаками застойной сердечной недостаточности и дыха-



тельной недостаточности [20,31]. Хотя гипертрофия миокарда обычно является транзиторной и спонтанно разрешается в первые месяцы жизни, неизвестно, в какой степени сохраняются функциональные сердечные изменения. Тип диабета у матери включает сахарный диабет 1-го типа, 2-го типа или гестационный сахарный диабет, соответствующий общепринятым критериям классификации, например, рекомендациям ВОЗ [22] или Американской диабетической ассоциации [14]. В Европе сахарный диабет первого и второго типа в настоящее время поражает около 1 процента всех беременностей [24], а распространенность гестационного диабета увеличилась с 5,4% в 2016 году до 8,3% в 2021 году [18].

Обследование сердца плода и сердечно-сосудистой системы значительно изменилось за последние 2 десятилетия, в основном в результате достижений в области технологий визуализации [18,23,24]. С развитием технологий визуализации и ростом интереса к фетальной медицине сформировалась междисциплинарная специальность — фетальная кардиология [9,12,23]. В современную эпоху возможности ультразвуковой диагностики позволяют выявлять структурные заболевания сердца плода с высокой точностью и детализацией, при этом акцент смещается от простой морфологии к комплексному пониманию плода как пациента, с учётом принципиальных отличий фетального и постнатального кровообращения, потенциальной прогрессии врождённых пороков сердца внутриутробно и важности оценки сердечной функции и гемодинамической стабильности как ключевых факторов благополучия плода [19,27]. В связи с этим возрастает роль детского кардиолога, специализирующегося на фетальной медицине, и специалиста по материнско-плодовой медицине, которые совместно ведут беременность, осложнённую структурными аномалиями сердца, аритмиями или сердечно-сосудистой дисфункцией [9,19,28]. Всё это подчёркивает необходимость выработки новых стандартов ведения и развития практики междисциплинарной, быстро развивающейся и высокоспециализированной области — фетальной кардиомедицины [27,28].

Исследование сердца плода затруднено из-за его небольших размеров, подвижности плода, а в некоторых случаях — выраженной подкожно жировой клетчатки пациентки [2]. Фетальная сердечно-сосудистая система представляет собой два круга кровообращения, работающих параллельно, с соединяющими их двумя «шунтами» — это артериальный проток и овальное окно. Проведенные исследования показали, что через правый желудочек происходит 52–65% сердечного выброса плода, а затем 75–90% этого выброса шунтируется в системный кровоток через артериальный проток [2]. Таким образом, в отличие от взрослого, у плода правый желудочек является системным [2]. Ориентация сердца у плода отличается от его положения в постнатальной жизни. Верхушка сердца смещена краниально относительно большой печени, за счет чего длинная ось левого желудочка расположена более горизонтально, чем у новорожденного [2].

Окончательное формирование кардиомиоцитов происходит ближе к доношенному сроку беременности, поэтому, в отличие от сердца взрослого, на изменение давления и объема сердце плода реагирует не только гипертрофией, но и пролиферацией [2]. По этой причине ухудшение показателей сердечной функции может быть первым проявлением патологического состояния плода. Кроме того, учитывая фактор роста плода и созревания миоцитов, нормальные референтные значения показателей оценки деформации миокарда должны корректироваться в зависимости от срока гестации и фетометрических показателей [2].

К факторам, влияющим на эхографическую визуализацию сердца плода, относят такие факторы, как срок гестации, конституциональные особенности матери (высокий индекс массы тела, толщина подкожно жировой клетчатки более 3 см, кесарево сечение в анамнезе, наличие множественных фибром, положение матки при отклонении ее кзади ухудшают визуализацию в I триместре), двигательная активность плода, внутриутробное положение плода, движение структур сердца при его сокращениях, количество амниотической жидкости (много и маловодие), опыт врача, знание возможностей ультразвукового аппарата, уровень ультразвукового аппарата [1].

**Патогенез развития сердечной дисфункции плода** при сахарном диабете у матери. Глюкоза свободно проходит через плаценту и у плода развивается хроническая гипергликемия [10,16]. Поджелудочная железа плода реагирует гиперплазией  $\beta$ -клеток [16, 26]. Избыточный инсулин стимулирует не только рост, но и гипертрофию миокарда (особенно меж-

желудочковой перегородки). Инсулин действует как анаболический гормон и через IGF-1 (insulin-like growth factor) стимулирует кардиомиоциты к пролиферации и утолщению [26,34]. Это приводит к концентрической гипертрофии миокарда. У плода снижается использование глюкозы и увеличивается зависимость от свободных жирных кислот. Это вызывает липотоксичность и оксидативный стресс, повреждающий митохондрии и снижая энергетический резерв сердца [10]. При диабете у матери нередко есть эндотелиальная дисфункция и плацентарная недостаточность. У плода это сопровождается хронической гипоксией, которая усиливает повреждение кардиомиоцитов [10]. Происходит диастолическая дисфункция за счет нарушения расслабления миокарда из-за утолщения и энергетических нарушений. Систолическая дисфункция возможна при выраженной гипертрофии или при декомпенсации. Наблюдается нарушение наполнения желудочков и изменения доплерографических показателей (E/A, индекс Tei) [25,29]. У части новорождённых гипертрофическая кардиомиопатия регрессирует после устранения гиперинсулинемии. В тяжёлых случаях возможны сердечная недостаточность и аритмии [15,26].

Основными эхокардиографическими маркерами, указывающими на наличие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, являются кардиомегалия, дилатация желудочков и недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Увеличение конечного диастолического давления приводит к повышению давления на стенки желудочков, таким образом происходит ускорение волны А, появлению реверсивного кровотока в нижней полой вене и венозном протоке, а также к появлению пульсирующего паттерна кровотока в пупочной вене [7]. Учитывая незрелость кардиомиоцитов, высокая постнагрузка приводит к снижению сократительной способности желудочков [7]. У плода может развиваться желудочковая гипертрофия на поздних сроках беременности при наличии плохо контролируемого материнского гестационного или прегестационного сахарного диабета, и было показано, что степень гипертрофии связана с гликемическим контролем. У женщин с уровнем HbA<sub>1c</sub> <6% во второй половине беременности эффекты незначительны, поэтому эхокардиограмма плода не рекомендуется [5]. Если уровень HbA<sub>1c</sub> >6%, можно рассмотреть возможность проведения эхокардиографии плода в третьем триместре для оценки гипертрофии желудочков, но ее полезность не определена [5].

**Доплерография венозного протока.** Анализ показателей венозного кровотока в сосудах, связанных с правым предсердием (ductus venosus, нижняя полая вена, печёночные вены и лёгочные вены), даёт информацию о градиенте давления в самом предсердии [11,21]. При низком предсердном давлении показатели скоростей кровотока в этих сосудах будут максимальными, а при высоком — минимальными или обратными [30]. Наиболее изученным является кровоток в венозном протоке (ductus venosus), в котором в течение одного сердечного цикла выделяют желудочковую систолу (S-волна), раннюю диастолу (D-волна), отражающую пассивное наполнение желудочков, и позднюю диастолу (a-волна) — активное сокращение предсердий [11,21]. Наиболее значимым проявлением сердечной дисфункции является отсутствие или реверсные значения a-волны [21,30]. Патологические изменения в венозном протоке у плодов с задержкой роста иногда предшествуют изменениям на кардиотокограмме и в биофизическом профиле, что позволяет использовать этот метод для динамического наблюдения и выбора срока родоразрешения при тяжёлой плацентарной дисфункции [2,21].

**Анатомический М – режим.** Оценка продольной систолической функции миокарда с использованием анатомического М/режима является безопасным и простым методом, который не требует специального оборудования и сложного компьютерного анализа. Полученные нормативные данные могут способствовать более точной интерпретации состояния функции сердца плода при осложненном течении беременности [6]. Метод основан на записи отраженных от движущихся стенок сердца эхосигналов, что позволяет проводить измерение диаметров полостей и сосудов, толщину стенок сердца в зависимости от фазы сердечного цикла. Несмотря на простоту и доступность метода, М-режим имеет ряд недостатков: он зависим от угла исследования и таким образом может быть ограничен положением плода. Расчет фракции выброса не дает достоверной информации о сократимости при аномальной форме желудочков у плодов с ВПС, а снижение фракции выброса может быть поздним проявлением сердечной недостаточности, что снижает ее клиническую пользу. Кроме того,

М-метод имеет ограниченные возможности для оценки регионарной сократимости миокарда [2].

При оценке систолической функции желудочков плода в М-режиме и 2D-режиме с увеличением срока беременности не обнаружено динамики фракции выброса [4]. В то же время с увеличением срока беременности происходит постепенное увеличение времени изоволюмического сокращения, регистрируемое при помощи режима тканевого доплера, что может свидетельствовать о степени созревания кардиомиоцитов [4]. По данным Е.В. Федоровой и соавт. [6] средние значения фракции укорочения для левого и правого желудочков у плода составили  $22,7 \pm 4,1\%$  и  $32,8 \pm 5,4\%$  соответственно. Данный показатель достоверно не изменялся на протяжении всей беременности в сроки от 16+0 до 39+6 нед. Зависимости фракции укорочения желудочков от частоты сердечных сокращений сердца у здоровых плодов выявлено не было ( $r = 0,18$ ).

**Тканевой доплер** (Tissue Doppler Imaging, TDI) используется для оценки скорости движения миокарда, а именно, продольных волокон миокарда; оценка проводится в области колец атриовентрикулярных клапанов (латеральных стенок и в межжелудочковой перегородке). Анализ включает оценку скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу ( $E'$ ), скорости предсердного сокращения ( $A'$ ) и скорости систолы ( $S'$ ) [7]. Скоростные показатели режима тканевого доплера возрастают с увеличением гестационного срока: так, например, скорость пика  $E'$  становится больше пика  $A'$  для правого и левого желудочков [7]. Еще одним показателем диастолической способности является соотношение  $E/E'$  – соотношение скорости ранней фазы наполнения желудочка ( $E$ ) и скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу ( $E'$ ). Данный показатель снижается с увеличением срока гестации, что говорит о нормальной эволюции сердечной функции, увеличении сократимости и зрелости миокарда, и повышается при диастолической дисфункции, как, например, при фето-фетальном трансфузионном синдроме у реципиента монохориальной двойни, при задержке внутриутробного роста плода, при различных состояниях, приводящих к сердечной недостаточности. Причиной прогрессивного снижения соотношения  $E/E'$  является увеличение скорости  $E'$ . В ранние сроки беременности мы наблюдаем физиологический прирост показателя  $E/E'$ , что связано с незрелостью кардиомиоцитов и с превалирующим наполнением желудочков за счет сокращений предсердий [7].

TDI регистрирует скоростные показатели митрального и трикуспидального кольца, и при сахарном диабете у матери и нарушении функции сердца плода происходит снижение  $E'$ , что отражает ухудшение диастолической функции. Внедрение в клиническую практику методов оценки функции миокарда плода методами TDI поможет специалистам организовать более тщательное наблюдение за беременными и вовремя обнаружить признаки фетальной сердечной недостаточности [3].

В ходе исследования Song Y. и соавт. [32] было установлено, что диастолическая дисфункция у плодов матерей с гестационным диабетом сопровождается снижением глобальной деформации сердца и функции ПЖ в систолу во втором и третьем триместрах. По мнению авторов GSI (global sphericity index), глобальная деформация и FAC (fractional area change), могут быть использованы в качестве удобных и надежных количественных параметров для оценки функции сердца у плодов, подверженных гестационному диабету.

**Speckle-tracking эхокардиография** позволяет оценивать общие и сегментарные конечный систолический и конечный диастолический размеры, площади и объемы, изменения формы желудочков, параметры общей и регионарной сократимости желудочков [2]. Методика была впервые представлена для изучения функции миокарда М. Leitman и соавт. в 2004 г. [2]. В основе лежит выделение небольшого сегмента миокарда со стабильной картиной ультразвуковых пятен, состоящей из 20–40 пикселей, которая остается постоянной на протяжении сердечного цикла и узнаваемой при постоянном отслеживании [2]. Смещение этой уникальной картины во время сердечного цикла происходит вслед за движением миокарда, а изменение расстояния между частицами отражает его деформацию или стрейн (англ. strain) — изменение длины миокардиального волокна относительно исходного. Speckle tracking эхокардиография имела большие преимущества перед тканевым доплером из-за легкости получения 2D-изображения независимо от ориентации сердца и способности измерять не только продольную, но и также радиальную и поперечную деформацию мио-

карда [2].

**STIC (spatio-temporal image correlation)** технология исследования сердца плода. В течение последнего десятилетия для оценки сердечной функции плода стала использоваться технология пространственно-временной корреляции изображений [2]. Эта технология представляет собой получение объемного изображения сердца плода. Метод позволяет получать и сохранять данные о сердце плода с последующим просмотром в виде динамической последовательности как двухмерных, так и объемных изображений [2].

**Фракция выброса сердца плода.** Ко второй половине беременности около 60 % всего сердечного выброса осуществляется правым желудочком. На сроках 14–28 нед беременности систолическое давление в желудочках становится примерно одинаковым. Давление в предсердиях остается низким, что позволяет обеспечивать венозный возврат из пуповины [7]. Плацентарное кровообращение является определяющим фактором постнагрузки для правых отделов, а цереброваскулярное сопротивление – для левых камер сердца, определяя саморегуляцию кровообращения при гипоксии плода [7].

Сердечный выброс или ударный объем вычисляется для правого и левого желудочка при помощи импульсно-волнового доплера. Данный параметр возрастает с увеличением срока гестации и всегда выше в правых отделах сердца, чем в левых. К причинам, приводящим к повышению сердечного выброса, относятся артерио-венозные мальформации, приводящие к анемизации плода. Примерами данной патологии являются крестцово-копчиковые тератомы, плацентарные хорионангиомы, реже – печеночные гемангиомы или аневризмы вены Галена. Повышение сердечного выброса регистрируется у монохориальной двойни с синдромом обратной артериальной перфузии, при котором кровоснабжение акардиального плода осуществляется за счет «плода-помпы». Это приводит к объемной перегрузке, и таким образом тяжесть сердечной недостаточности коррелирует с объемом шунтирующейся крови и объемом акардиальной массы. Риск потери плода может достигать до 35 %. При таком варианте беременности могут наблюдаться кардиомегалия, дилатация желудочков, гидроторакс, гидроторакс или водянка плода [7]. В большинстве исследований уровень комбинированного сердечного выброса в пределах 625–750 мл/кг/мин является предиктором перинатальной смертности с вероятностью 90 % [7].

**Е/А (митральный поток)** — снижение Е/А свидетельствует о диастолической дисфункции. Использование импульсного доплера (англ. Pulsed Wave, PW) эффективно для измерения и оценки скорости потока через атриовентрикулярные клапаны. Для проведения измерения необходимо расположить зону интереса дистальнее зоны коаптации; как результат, мы получаем у нормального плода двухфазный поток наполнения желудочка, где первым компонентом является волна Е (фаза раннего наполнения), которая формируется за счет пассивного наполнения и связанного с релаксацией миокарда, а вторым – волна А (фаза позднего наполнения), формирующаяся за счет предсердного сокращения в фазу наполнения желудочков [7].

На ранних сроках беременности волна Е всегда меньше волны А, что связано с незрелостью миоцитов и их низкой сократимостью, поэтому значимый объем наполнения желудочков осуществляется посредством сокращения предсердий (пик А). С увеличением срока гестации фокус наполнения смещается к ранней диастоле (пик Е). Соотношение Е/А в течение всей беременности у плода в норме < 1. Так как наполнение желудочков главным образом зависит от сокращений предсердий, то уменьшение волны А отражается на Е/А соотношении, являющимся индикатором изменения фазы расслабления, от которого желудочковое наполнение зависит больше, чем от отрицательного давления в течение расслабления [7].

**Индекс Tei (MPI, Myocardial Performance Index)** — интегральный показатель глобальной функции сердца. В 1995 г. С. Теи и соавт. [33] был предложен неинвазивный доплерометрический индекс, который представляет собой сумму изоволюметрических времен сокращения и релаксации, деленную на время выброса. Индекс включает как систолический, так и диастолический компоненты, и может использоваться для независимого анализа каждого желудочка. Было показано, что повышенное значение MPI является чувствительным, хотя и неспецифическим маркером сердечной дисфункции плода. Ограничения применения MPI были вызваны тем, что для получения достоверных результатов требовался опыт постоянного использования этого индекса в клинической практике, что возможно только в



специализированных центрах [2,7].

Повышение показателей индекса  $Tei$  характерен для нарушений функции сердца плода при диабете у матери. По данным М. Ozturk и соавт. [25] индекс  $Tei$  плода был значительно выше в группе гестационного сахарного диабета, чем в группе контроля с здоровыми матерями без сахарного диабета ( $0,43 \pm 0,04$  против  $0,40 \pm 0,06$ ,  $p = 0,007$ ). Наиболее значимым пороговым уровнем для индекса  $Tei$  был  $>0,41$  для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов (чувствительность: 70%, специфичность: 68%, площадь под кривой: 0,715, 95% доверительный интервал: 0,5143–0,8205,  $p < 0,001$ ). Значения индекса  $Tei$  плода не коррелировали с уровнями глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы и гемоглобина  $A1c$  ( $HbA1c$ ) в плазме матери. В группе гестационного сахарного диабета были выявлены сниженное соотношение  $E/A$ , более высокие показатели госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии и необходимость кесарева сечения.  $ICT$  – это отрезок времени между закрытием атриовентрикулярного клапана и открытием полулунных клапанов;  $ET$  – это время между открытиями полулунных клапанов;  $IRT$  – это время от закрытия полулунных клапанов и открытия атриовентрикулярных клапанов.  $MPI$  является маркером ранних нарушений сердечной деятельности у плода, а также маркером начальной стадии адаптации сердечной функции к различным осложнениям во время беременности. Как правило, желудочковая недостаточность сопровождается увеличением индекса  $MPI$ , часто связанным с удлинением  $IRT$ , сопровождающимся укорочением  $ET$  с  $ICT$ . Для вычисления  $MPI$  необходимо соблюдение технических условий, а именно, выполнение определенного сканирующего среза, чтобы в него попали обе зоны интереса. Одна зона располагается под аортальным или пульмональным клапаном и необходима для определения  $ET$ , вторая располагается под митральным/трикуспидальным клапаном и используется для оценки общей систолической функции [7].

В итоге анализируя данные литературы, можно определить следующие ключевые моменты: гипертрофия сердца плода, особенно межжелудочковой перегородки, — это классический и хорошо известный признак при поражении сердца плода у матерей с сахарным диабетом. По данным литературы снижение показателей диастолической функции проявляется уменьшением отношения  $E/A$  митрального потока, снижением  $E'$  по  $TDI$  и регистрируется чаще, чем явная систолическая недостаточность. Увеличение индекса  $Tei$  ( $MPI$ ,  $Myocardial Performance Index$ ) свидетельствует о нарушении глобальной (систо-диастолической) функции сердца плода. Анализ литературы показал, что 2D-speckle tracking эхокардиография демонстрирует снижение глобальной продольной деформации ( $GLS$ ) и/или региональных strain-показателей, чаще по правому желудочку, но описаны и поражения левого желудочка. Эти изменения часто выявляются раньше, чем изменения традиционных параметров. Атриальная дисфункция и уменьшение атриального strain — в ряде работ показано, что даже при нормальных ЖК-параметрах атриальная деформация снижается, что может отражать раннюю нагрузку на наполнение. Установлено, что гипертрофия межжелудочковой перегородки и миокарда может формироваться уже во II триместре, однако четкие ультразвуковые критерии ранней диагностики не стандартизированы. Использование индекса миокардиальной производительности ( $Tei$  index), соотношений  $E/A$ , доплерографии венозного протока и тканевого доплера активно обсуждается, но нет единых референсных значений именно для плодов от матерей с диабетом. Нет четких международных рекомендаций, в какие сроки беременности нужно повторять эхокардиографию для динамического наблюдения. Недостаточно изучено, какие именно эхокардиографические находки (например, утолщение МЖП, снижение диастолической функции) действительно связаны с неблагоприятными исходами у новорожденных. Не до конца ясно, насколько эффективный контроль гликемии у матери полностью предотвращает или только снижает риск эхокардиографически выявляемых нарушений у плода. Новые технологии (speckle tracking, strain-эхокардиография) позволяют изучать сократимость и деформацию миокарда, но их использование у плодов пока не стандартизировано. У части детей гипертрофия миокарда регрессирует после рождения, у других — сохраняется. Механизмы и предикторы этого пока не до конца изучены.

Таким образом, ключевые нерешенные вопросы касаются стандартизации критериев диагностики, выбора оптимальных параметров для оценки функции, сроков наблюдения и

прогностической ценности эхокардиографических изменений у плодов при материнском диабете.

#### Использованная литература:

1. Батаева Р.С. К вопросу об эхокардиографии плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012; (2):58-69.
2. Бурякова С.И., Медведев М.В. Возможности применения speckle tracking эхокардиографии для оценки функции миокарда плода. Часть 1. Методы оценки функции сердца плода. Пренат. диагн. 2019; 18 (4): 297-303.
3. Синьковская Е.С. Первый опыт использования тканевой доплерографии для оценки продольной функции миокарда плода в условиях акушерской клиники. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 63(1): 59-60.
4. Синьковская Е.С., Федорова Е.В., Абухамад А. Является ли исследование с помощью М-режима достаточным для всесторонней оценки продольной систолической функции миокарда плода при нормальном и патологическом течении беременности? Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; (55):161-164.
5. Сукало А.В., Прилуцкая В.А., Иванова Е.В., Деркач Т.А. Оценка функционального состояния сердца у детей, рожденных матерями с сахарным диабетом I типа. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2021;18(3): 263-273.
6. Федорова Е.В., Синьковская Е.С., Сааде М., Абухамад А. Использование анатомического М-режима для оценки продольной функции миокарда плода при физиологическом течении беременности. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; (55), 180a-180a.
7. Цибилова В.И., Аверкин И.И., Бицадзе В.О., Козленок А.В., Грехов Е.В. и др. Новая эра в оценке функционального состояния сердца плода. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(2):208-217.
8. Al-Biltagi M., Tolba O.A.R.E., Rowisha M.A., Mahfouz A.E.S., Elewa M.A. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:445-53.
9. Barber N., Freud L. Advances in fetal cardiac imaging and intervention. *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease.* 2024; 3(1): 33-42.
10. Basu M., Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth defects research.* 2018; 110(20): 1504-1516.
11. Braga M., Moleiro M. L., Guedes-Martins L. Clinical significance of ductus venosus waveform as generated by pressure-volume changes in the fetal heart. *Current cardiology reviews.* 2019; 15(3): 167-176.
12. Dangel J. H., Clur S. A., Sharland G., Herberg U. Recommendations for the training and practice of fetal cardiology from the Association of European Paediatric Cardiology. *Cardiology in the Young.* 2024; 34(9):1839-1848.
13. Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K., Copel J.A., Sklansky M.S. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21):2183-2242.
14. Greeley S. A. W., Polak M., Njølstad P. R., Barbetti F., Williams R. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes.* 2022;23(8): 1188.
15. Hornberger L.K. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart.* 2006; 92(8): 1019-1021.
16. Hufnagel A., Dearden L., Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Programming of cardiometabolic health: the role of maternal and fetal hyperinsulinaemia. *Journal of Endocrinology.* 2022; 253(2): R47-R63.
17. Iwashima S., Hayano S., Murakami Y., Tanaka A., Joko Y. et al. Cardiac function in infants born to mothers with gestational diabetes - estimation of early diastolic intraventricular pressure differences. *Circ Rep.* 2019;1:378-388.
18. Jeppesen C., Maindal H.T., Kristensen J.K., Ovesen P.G., Witte D.R. National study of the prevalence of gestational diabetes mellitus among Danish women from 2004 to 2012. *Scand J Public Health.* 2017;45:811-817.
19. Kovacevic A., Elsässer M., Fluhr H., Müller A., Starystach S., Bär S., Gorenflo M. Counseling for fetal heart disease—current standards and best practice. *Translational Pediatrics.* 2021; 10(8): 2225.
20. Kozák-Bárányi A., Jokinen E., Kero P., Tuominen J., Rönnemaa T. et al. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev.* 2004;77:13-22.
21. Li S., Wu H., Zhu L., Li Q., Dong X. Reference values of normal fetal ductus venosus Doppler flow measurements at 11–14 weeks of gestation. *Plos one.* 2024; 19(10): e0312874.
22. López Stewart G. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. 2014; 103:341-363.
23. Moon-Grady, A. J., Donofrio, M. T., Gelehrter, S., Hornberger, L., Kreeger, J. et al. Guidelines and recommendations for performance of the fetal echocardiogram: an update from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2023; 36(7): 679-723.
24. Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review. *Int J Mol Sci.*

- 2021;22:2965.
25. Ozturk M., Agaoglu Z., Ozturk F.H., Yakut K., Öcal F.D. et al. Evaluation of fetal myocardial performance index in gestational diabetes mellitus. *Congenit Anom Kyoto*. 2023;63(5):164-169.
26. Paauw N.D., Stegeman R., de Vroede M.A., Termote J.U., Freund M.W. et al. Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism—a review of literature. *European journal of pediatrics*. 2020; 179(1): 39-50.
27. Patel S., McBrien A., Michelfelder E., Kavanaugh-McHugh A., Samples S. et al. Current Trends in Fetal Cardiology: Results from an International Benchmarking Survey of Fetal Cardiac Programs Through the Fetal Heart Society Research Collaborative. *Pediatric cardiology*. 2025; 1-11.
28. Pinto N.M., Morris S.A., Moon-Grady A.J., Donofrio M.T. Prenatal cardiac care: Goals, priorities & gaps in knowledge in fetal cardiovascular disease: Perspectives of the Fetal Heart Society. *Progress in pediatric cardiology*. 2020; 59:101312.
29. Sanhal C.Y., Daglar H.K., Kara O., Uygur D., Yucel, A. Assessment of fetal myocardial performance index in women with pregestational and gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017; 43(1): 65-72.
30. Seravalli V., Miller J.L., Block-Abraham D., Baschat A.A. Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2016; 95(6): 635-644.
31. Skovsgaard C.B., Møller A., Bjerre J.V., Kampmann U., Kyng K.J. Diabetes in pregnancy and offspring cardiac function: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2024;18(12):1404625.
32. Song Y, Yin H, Wang W, Zou YF, Liu DQ et al. Evaluation of fetal cardiac functions in the setting of maternal diabetes: Application of the global spherical index, global strain and fractional area change by the speckle tracking technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;264:162-167.
33. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *Journal of cardiology*. 1995; 26(2): 135-136.
34. White V., Jawerbaum A., Mazzucco M.B., Gauster M., Desoye G., Hiden U. Diabetes-associated changes in the fetal insulin/insulin-like growth factor system are organ specific in rats. *Pediatric research*. 2015; 77(1): 48-55.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Для направления статьи в редакцию необходимо предоставить:

1. Сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа.
2. Электронный вариант статьи на электронном носителе либо отправлен по электронной почте.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. На первой странице статьи должна быть виза руководителя и печать направляющего учреждения, на последней странице - подпись всех авторов с указанием фамилии, имени и отчества, ученой степени, звания, почтового адреса, контактного телефона и адреса электронной почты для переписки.
2. В начале статьи указывают: название, фамилии, имена и отчества авторов, наименование учреждения, где выполнена работа. Все должно быть без сокращений, на трех языках (русский, узбекский, английский). ORCID ID авторов.
3. Текст печатается на одной стороне листа A4, шрифт Times New Roman, размер 12, с одинарным интервалом между строк, ширина полей 2 см, в текстовом редакторе MS WORD.
4. Структура оригинальной статьи должна быть следующей: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы, список цитируемой литературы.
5. Таблицы должны иметь заголовок. В тексте следует указать ссылку на таблицу, не допускается повторение данных, приведенных в ней.
6. Иллюстрации (фотографии, рисунки, схемы) должны быть контрастными и четкими. Допускается оформление иллюстраций в формате JPEG. Подписи к ним оформляются в порядке нумерации на отдельной странице. В тексте следует указать ссылку на иллюстрацию.
7. Формулы (физические, математические, химические) визируются авторами на полях.
8. Сокращения, кроме общепринятых (физических, химических, математических) величин не допускаются. В статье должна использоваться система единиц СИ. Аббревиатуры в названии статей не допускаются, а в тексте они должны расшифровываться при первом упоминании.
9. К статьям необходимо приложить рефераты и ключевые слова на русском, узбекском и английском языках с указанием названия, авторов, организации как на первой странице. Текст реферата объемом не более 150 слов должен отражать основные положения статьи.
10. Все статьи должны иметь УДК.
11. В списке литературы цитируемые авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранных языках). Ссылки на авторов в тексте приводятся в квадратных скобках с указанием их порядкового номера, согласно списку. При составлении списка литературы указываются: для книг - пример: Ревич Б.А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России. М., 2007. 192 с.; для журнальных статей - пример: Аюпова Ф.М. Иммунологические аспекты воспалительных заболеваний гениталий у девушек с хроническим пиелонефритом // Медицинский журнал Узбекистана. 1996. №4. С. 86-88.; для статей из сборников - пример: Громбах С.М. Актуальные вопросы изучения состояния здоровья детей и подростков // Проблемы охраны здоровья детей дошкольного и школьного возраста. М., 1981. С. 9-19.; для авторефератов диссертаций - пример: Мартыш Н.С. Применение эхографии в ряде гинекологических заболеваниях детей и юношеского возраста // Автореф. дисс. .... канд. мед. наук. М., 1984. 18 с. Ответственность за правильность и достоверность данных, приведенных в списке литературы, возлагается на авторов. Статьи оформленные не по стандарту к публикации не допускаются.
12. Объем статей для рубрик "Клинические исследования", "Экспериментальные исследования", "Обзор литературы" и "Лекции" не должен превышать 8-10 страниц, включая таблицы, иллюстрации и список литературы. Для рубрик "Оригинальная статья", "Обмен опытом" и "Случай из практики" - не более 4-5 страниц.
13. Все материалы, присланные для публикации, согласно требованиям ВАК Республики Узбекистан, будут проверяться на плагиат.
14. Редакция оставляет за собой право редактировать, исправлять и сокращать статьи, без искажения их сути. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другие журналы, не принимаются. Статьи не соответствующие настоящим требованиям рассмотрению не подлежат. Рукописи авторам не возвращаются.