ЖУРНАЛ МЕДИЦИНА И ИННОВАЦИИ

JOURNAL OF
MEDICINE and
INNOVATIONS

Номер ISSN 2181-1873 (Online)

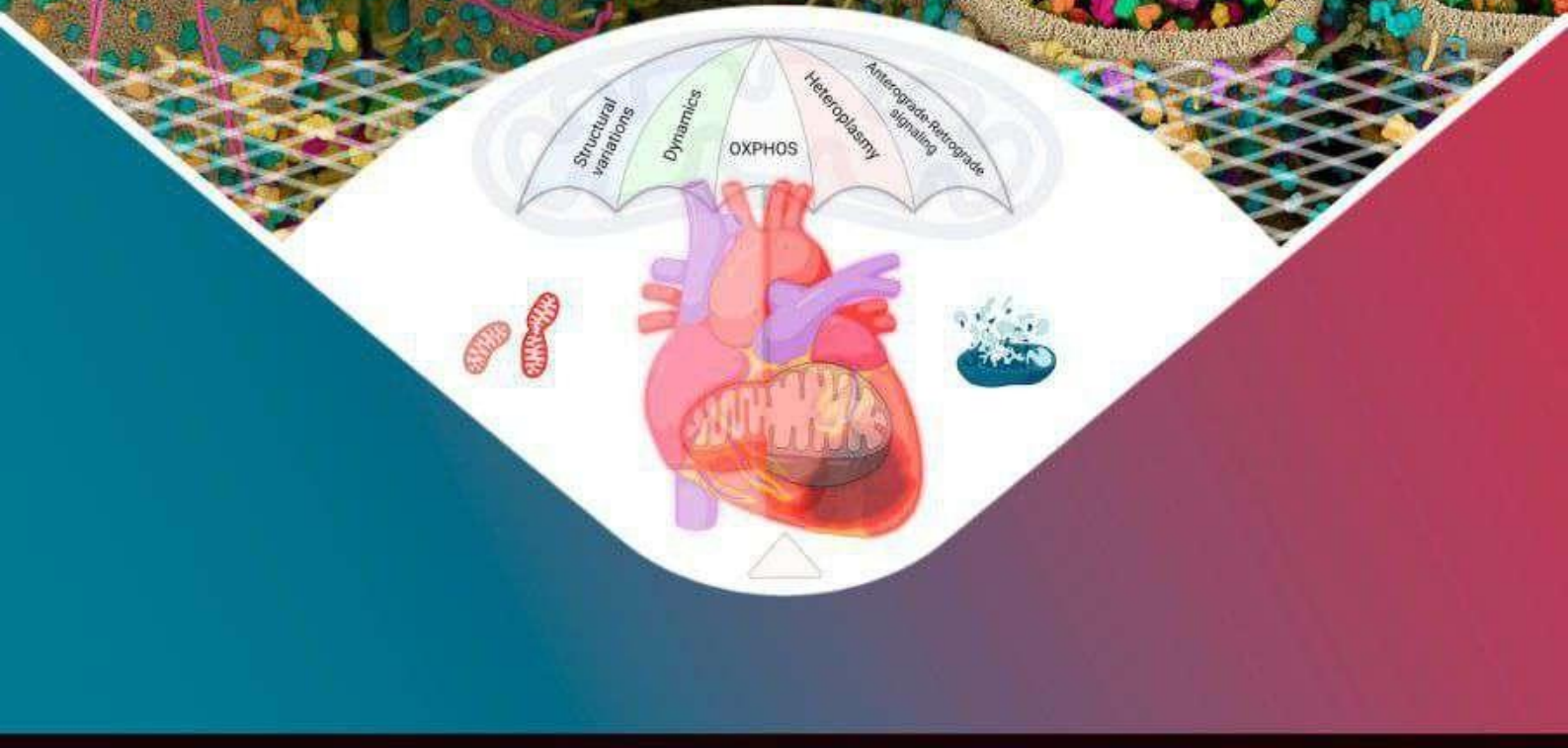
3(19)
НОЯБРЬ, 2025

КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ФЕТУИНА-А НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

МИКРОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ КАК МЕДИАТОРЫ МЕЖДУ ОРАЛЬНОЙ МИКРОБИОТОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

МИКРОШЕРОХОВАТОСТЬ ЭМАЛИ ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ АЛМАЗНЫМИ БОРАМИ, ВОЗДУШНО-АБРАЗИВНЫМИ СМЕСЯМИ И КИСЛОТНОГО ТРАВЛЕНИЯ

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ: НАУЧНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



Bosh muharrir: Sh.A. Boymuradov - t.f.d., professor, rektor TDTU (O‘zbekiston)
Bosh muharrir o‘rinbosarlari:
1. Xaydarov N.K. - t.f.d., professor
2. Yohanna Heikkilla - JAMK amaliy fanlar universiteti (Finlyandiya) t.f.d., professor
3. Amanullayev R.A. - t.f.d., professor (O‘zbekiston)
Mas’ul kotiblar:
1. Xramova N.V. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
2. Yuldashev A.A. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Tahrir hay’ati a’zolari:
Rizayev J.A. - t.f.d., professor, SamDavTU rektori
Xeykki Pusa - JAMK amaliy fanlar universiteti (Finlyandiya)
Amxadova M.A. - t.f.d., MONIKI (Rossiya)
Li Ch.-professor,Yonsey universiteti (Janubiy Koreya)
Lops Diyego - Milan universiteti professori (Italiya)
Maslak Ye. Ye.-d.m.n., professor, VolgDTU (Rossiya)
Marselo Ignasio Valle, Chili universiteti professori (Chili)
Nurmamatov U. - Kardiff universiteti, tibbiyot fakulteti, (Buyuk Britaniya)
Kopbayeva M. T. - tibbiyot fanlari doktori, professor, Qozog‘iston Milliy universiteti (Qozog‘iston)
Prokopov A.A.-qishloq xo‘jaligi fanlari doktori, A.I. Yevdokimov nomidagi Moskva davlat tibbiyot universiteti (Rossiya)
Michiya Kobayashi - Kochi tibbiyot maktabi (Yaponiya)
Chon-Vu Kim - CHA universiteti (Janubiy Koreya)
Imshenetskaya T.A. - t.f.d., professor BelMAPO (Belorussiya)
Braylovskaya T.V. - t.f.d., professor "SNIIS i CHLX" (Rossiya)
Nuriyeva N.S. - t.f.d., professor YuGMU (Rossiya)
Shomuradov Q.E.- t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Xodjayeva D. T. - t.f.d., professor Buxmi (O‘zbekiston)
Haydarova D. K. - t.f.d.,professor TDTU (O‘zbekiston)
Xaydarov A.M. - tibbiyot fanlari doktori, TXKMRM(O‘zbekiston)
Bekjanova O.Ye. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Vohidov U.N. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Muxamedova Z.M. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Daminova L.T. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Baymakov S.R. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Yangiyeva N.R. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Kattaxodjayeva M.X. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Muhamedov I.M. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Yarmuxamedov B.X. - PhD, EMU universiteti (O‘zbekiston)
AzizovB.S. - t.f.d., TDTU(O‘zbekiston)
Sobirov M.A. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Tuychibayeva D.M. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Murtazayev S.S. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Mamatova N.M. - t.f.d., ToshPTI (O‘zbekiston)
Rizayeva S.M. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Dusmuxamedov M.Z. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Hasanova L.E. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Babakulov Sh.X.-m.f.n., TDTU ((O‘zbekiston)
Hamdamov B. Z. - t.f.d., BuxMI (O‘zbekiston)
Abdullayeva L.M.-t.f.d.,TDTU (O‘zbekiston)
Ibragimov A. Yu.- t.f.d., TXKMRM (O‘zbekiston)
Ochilov K. R. - t.f.d., Buxmi (O‘zbekiston)
Nugmanova U. T.- t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Tahrir kengashi
Abdullayev Sh.Yu. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Akbarov A.N. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Azimov M.I. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Daminova Sh.B. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Komilov X.P. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Melkumyan T. V. – t.f.d.,RXDU((Rossiya), t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Murtazayev S.S. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Nigmatov R.N. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Suvanov K.J. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Shamsiyev J.F. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
XabilovN.L. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Hasanova L.E. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Xodjimetov A.A. - k.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
XudanovB.O. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Yakubov R.K. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
O‘zbek tilidagi matn muharriri: Usmonbekova G.K.,PhD, dotsent,TDTU (O‘zbekiston)
Muharrir-dizayner: Husanova Yu.B., TDTU doktoranti

Главный редактор: Ш.А. Боймурадов - д.м.н., профессор, ректор
ТГМУ (Узбекистан)
Заместители главного редактора:
1. Хайдаров Н.К. – д.м.н., профессор
2. Йоханна Хейккиля – д.м.н., профессор, JAMK Университет прикладных наук (Финляндия)
3. Амануллаев Р.А.–д.м.н.,профессор (Узбекистан)
Ответственные секретари:
1. Храмова Н.В. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
2. Юлдашев А.А. – д.м.н., ТГСИ(Узбекистан)
Члены редакционной коллегии:
Ризаев Ж.А.–д.м.н.,профессор, ректор СамГосМУ
Хейкки Пуса – JAMK Университет прикладных наук (Финляндия)
Амхадова М.А. – д.м.н., МОНИКИ (Россия)
Ли Ч.-профессор,Ёнсей университет(Южная Корея)
Лопс Диего–профессор Миланского университета (Италия)
Маслак Е. Е.–д.м.н. профессор,ВолгГМУ (Россия)
Марсело Игнасио Валле, профессор, Чилийский университет (Чили)
Нурмаматов У. – Кардиффский университет, медицинский факультет, (Великобритания)
Копбаева М. Т. – д.м.н.,профессор КазНМУ (Казахстан)
Прокопов А.А.–д.х.н.,МГМСУ им.А.И. Евдокимова (Россия)
Мичия Кобаяши – Медицинская школа Кочи (Япония)
Чон-Ву Ким – Университет ЧА (Южная Корея)
Имшенецкая Т.А. – д.м.н., профессор БелМАПО (Белоруссия)
Брайловская Т.В. – д.м.н., профессор "ЦНИИС и ЧЛХ" (Россия)
Нуриева Н.С. – д.м.н., профессор ЮГМУ (Россия)
Шомурадов К.Э.– д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Ходжаева Д. Т. – д.м.н, профессор Бухми(Узбекистан)
Хайдарова Д. К. – д.м.н.,профессор ТГМУ(Узбекистан)
Хайдаров А.М. – д.м.н., ЦРПКМР (Узбекистан)
Бекжанова О.Е. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Вохидов У.Н. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Мухамедова З.М. – д.ф.н., ТГМУ (Узбекистан)
Даминова Л.Т. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Баймаков С.Р. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Янгиева Н.Р. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Каттаходжаева М.Х. – д.м.н., ТГМУ(Узбекистан)
Мухамедов И.М. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Ярмухамедов Б.Х. – PhD, EMU Университет (Узбекистан)
Азизов Б.С. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Собиров М.А. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Туйчибаева Д.М – д.м.н., ТГСИ (Узбекистан)
Муртазаев С.С. – д.м.н., ТГСИ (Узбекистан)
Маматова Н.М. – д.м.н., ТашПМИ (Узбекистан)
Ризаева С.М. – д.м.н., ТГСИ (Узбекистан)
Дусмухамедов М.З. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Хасанова Л.Э. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Бабакулов Ш.Х.-к.м.н., ТГМУ(Узбекистан)
Хамдамов Б. З. - д.м.н., БухМИ (Узбекистан)
Абдуллаева Л.М.-д.м.н.,ТГМУ (Узбекистан)
Ибрагимов А. Ю.- д.м.н., ТХКМРМ(Узбекистан)
Очилов К. Р. - д.м.н., Бухми (Узбекистан)
Нугманова У. Т.- д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Редакционный совет
Абдуллаев Ш.Ю. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Акбаров А.Н. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Азимов М.И. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Даминова Ш.Б. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Комилов Х.П. – д.м.н., ТГМУ(Узбекистан)
Мелькумян Т. В. – д.м.н., РУДН (Россия)
д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Муртазаев С.С. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Нигматов Р.Н. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Суванов К.Ж. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Шамсиев Ж.Ф. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Хабилов Н.Л. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Хасанова Л.Э. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Ходжиметов А.А. – д.х.н., ТГМУ (Узбекистан)
Худанов Б.О. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Якубов Р.К. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Редактор узбекского текста: Усманбекова Г.К.,PhD,доцент,ТГМУ (Узбекистан)
Редактор-дизайнер: Хусанова Ю.Б., докторант ТГМУ

СОДЕРЖАНИЕ		СОДЕРЖАНИЕ
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ		**CURRENT ISSUES IN MEDICINE**
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ: НАУЧНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ **Рахмедова М.Т., Левицкая Ю.В., Пулатов Ф.Х., Раджапова О.К., Салихов Б.А., Чарышникова О.С.**	**4**	**IN VITRO FERTILIZATION: SCIENTIFIC EVOLUTION, TECHNOLOGIES AND PROSPECTS OF REPRODUCTIVE MEDICINE** **Rakhmedova M.T., Levitskaya Yu.V., Pulatov F.Kh., Radzhapova O.K., Salikhov B.A., Charyshnikova O.S.**
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**CLINICAL STUDIES**
КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ФЕТУИНА-А НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК **Йулдошев Т. Р.,Сабиров М.А.Мунавваров Б. А.,Шукурова Л.Х.**	**13**	**PICTURE OF CHANGES IN FETUIN-A LEVELS AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE** **Yuldoshev T. R.,Sabirov M. A., Munavvarov B. A.,Shukurova L. X.**
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ qHBSAG И РНК ВГВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В В УСЛОВИЯХ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ HBV-ДНК **Рахманова А.М., Мусабаев Э.И., Касимова Р.И., Саломов Қ.М., Рахмонов М.И.**	**22**	**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ROLE OF qHBSAG AND HBV RNA IN CHRONIC HEPATITIS B IN CONDITIONS OF NEGATIVE HBV DNA** **Rakhmanova A.M., Musabaev E.I., Kasimova R.I., Salomov K.M., Rakhmonov M.I.**
ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ		**PROBLEMATICAL ARTICLES AND REVIEWS**
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ A-OSS И A-OSS+PRF (ФИБРИН, ОБОГАЩЕННЫЙ ТРОМБОЦИТАМИ) НА РЕПАРАТИВНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ **Дусмухамедов М.З., Бобоназаров Н.Х., Дусмухамедов Д.М., Дусмухамедова А.Ф., Рахматова М.Х., Алиев А.М.**	**30**	**EXPERIMENTAL STUDY OF THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EFFECT OF A-OSS AND A-OSS+PRF (PLATELET-RICH FIBRIN) PREPARATIONS ON REPAIRIVE REGENERATION** **Dusmukhamedov .M.Z., Bobonazarov N.H., Dusmukhamedov D.M., Dusmukhamedova A.F., Rakhmatova M.H., Aliev A.M.**
НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА	**38**	**NOT SURGICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF METASTATIC GASTRIC CANCER** **Baymakov S.R., Adilkhodjaev A.A.,**

Баймаков С.Р., Адилходжаев А.А., Хуснуддинов Н.З., Рисбоев Р.С.		**Khusnuddinov N.Z. , Risboyev R.S.**
АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА СО СЪЁМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ Косимов А. А., Хабилов Б.Н.	**51**	**ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE AMONG ELDERLY PATIENTS USING REMOVABLE ORTHODONTIC DEVICES DURING THE REHABILITATION PHASE Kosimov A. A.,Khabilov B.N.**
ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ НАРУШЕННЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ Бахриев Б., Маджидова Ё.	**61**	**OPTIMIZATION OF REHABILITATION MEASURES FOR RESTORING IMPAIRED MOTOR FUNCTIONS IN ISCHEMIC STROKE Bakhriev B., Madzhidova Y.**
МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В ОТДЕЛЕНИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ ТАШКЕНТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Шомуродов К.Э , Гизатуллина А.М.	**71**	**MONITORING OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL REGION IN THE DEPARTMENT OF MAXILLOFACIAL SURGERY AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY Shomurodov K.E., Gizatullina A.M.**
МИКРОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ КАК МЕДИАТОРЫ МЕЖДУ ОРАЛЬНОЙ МИКРОБИОТОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ Хужаева Ш.А.	**78**	**MICROBIAL METABOLITES AS MEDIATORS BETWEEN ORAL MICROBIOTA AND CARDIOVASCULAR DISORDERS Khujaeva S. A.**
ОПТИМИЗАЦИЯ АДИПОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК КАК ЭЛЕМЕНТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАСПОРТИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ Икромов У.У., Рахматуллина Н.Ш., Туракулова Д.Э. , Чарышникова О.С. Циферова Н.А.	**105**	**OPTIMIZATION OF ADIPOGENIC DIFFERENTIATION OF MSC AS AN ELEMENT OF FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF CELL CULTURES FOR CLINICAL APPLICATION Ikromov U.U., Rakhmatullina N. Sh., Turakulova D. E., Charyshnikova O. S., Tsiferova N. A.**
МИКРОШЕРОХОВАТОСТЬ ЭМАЛИ ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ АЛМАЗНЫМИ БОРАМИ, ВОЗДУШНО-АБРАЗИВНЫМИ СМЕСЯМИ И КИСЛОТНОГО ТРАВЛЕНИЯ	**114**	**TOOTH ENAMEL ROUGHNESS AFTER TREATMENT WITH DIAMOND BURS, AIR-ABRASIVE POWDERS AND PHOSPHORIC ACID ETCHING Melkumyan T.V., Musashaykhova Sh.K., Sheraliava S.Sh., Kamilov N.Ph., Belozerov**

Мелькумян Т.В., Мусашайхова Ш.К., Шералиева С.Ш., Камилов Н.Х., Белозеров С.В., Иноятова Д.А., Дадамова А.Д.		**S.V., Inoyatova D.A., Dadamova A.D.**
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА **Адилходжаев А.А., Баймаков С.Р. , Хуснуддинов Н.З., Рисбоев Р.С.**	**122**	**MODERN APPROACH TO THE ROLE OF RADIATION AND CHEMOTHERAPY OF GASTRIC CANCER** **Adilkhodjaev A.A. , Baymakov S.R., Khusnuddinov N.Z., Risboyev R.S.**
ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ОБЕСПЕЧЕНИЕМ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА **Ходиев Х. С.,Баймаков С. Р., Бурханов Ж. Ж.**	**133**	**INDICATIONS FOR SURGERY IN ACUTE PANCREATITIS WITH MAINTENANCE OF THE BODY'S PROTEIN-ENERGY BALANCE** **Khodiev H. S., Baymakov S. R., Burkhanov Zh. Zh.**
РОЛЬ ХИРУРГИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ В ЭПОХУ ИММУНО-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ **Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Карлыбаев А.У., Азимов А.А. Алламова Ш.М.**	**142**	**ROLE OF SURGERY IN METASTATIC RENAL CANCER IN THE ERA OF IMMUNO-TARGETED THERAPY** **Boyko E.V., Khasanov Sh.T., Karlybaev A.U., Azimov A.A., Allamova Sh.M.**
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАЗРАБОТКОЙ КРИТЕРИЕВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ **Вафоева Г., Саидходжаева С.**	**157**	**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DESCRIPTION OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN EARLY CHILDHOOD AND DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR ITS EARLY DIAGNOSIS** **Vafoeva G., Saidkhodjaeva S.**

Журнал "Медицина и инновации" - научно-практический журнал
Свидетельство №1126, выдано 29.10.2020 г.

ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори (14.00.00 – Тиббиёт фанлари, № 43, 15.00.00 – Фармацевтика фанлари, № 44)

УДК 618.177-089.888.11

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ: НАУЧНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Рахмедова М.Т.[1,2], Левицкая Ю.В.[2], Пулатов Ф.Х.[1], Раджапова О.К.[1], Салихов Б.А.[1], Чарышникова О.С.[2]

IN VITRO URGITLASH: REPRODUKTIV TIBBIYOTNING ILMIY EVOLUTSIYASI, TEXNOLOGIYALARI VA ISTIQBOLLARI

Raxmedova M.T.[12], Levitskaya Yu.V.[2], Po'latov F.X.[1], Radjapova O.K.[1], Salixov B.A.[1], Charyshnikova O.S.[2]

IN VITRO FERTILIZATION: SCIENTIFIC EVOLUTION, TECHNOLOGIES AND PROSPECTS OF REPRODUCTIVE MEDICINE

Rakhmedova M.T.[12], Levitskaya Yu.V.[2], Pulatov F.Kh. [1], Radzhapova O.K.[1], Salikhov B.A.[1], Charyshnikova O.S.[2]

[1] Reproductiv Center, Ташкент, Узбекистан

[2] Центр передовых технологий, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается развитие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) начиная от первых научных гипотез XVIII века до новейших биомедицинских решений XXI века. Особое внимание уделено внедрению ключевых технологий, включая гормональную стимуляцию, ICSI, витрификацию, преимплантационное тестирование, митохондриальные и клеточные технологии. Обозначены этические вызовы, пути индивидуализации лечения и перспективные направления развития до 2030-х годов. Показана трансформация ЭКО из метода преодоления бесплодия в многофункциональный инструмент молекулярной диагностики, профилактики заболеваний и сохранения репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие, ВРТ, ICSI, ПГТ, митохондриальная терапия, стволовые клетки, time-lapse, эмбриология, геномное редактирование.

ABSTRACT

This article explores the development of in vitro fertilization (IVF) from early scientific hypotheses to modern biomedical solutions. Key milestones are analyzed, including hormonal stimulation, ICSI, preimplantation testing, cell-based and mitochondrial therapies, and the use of artificial intelligence. Special focus is given to bioethical challenges, scientific instrumentation, and translational research, such as experimental approaches to azoospermia treatment using mesenchymal stem cells.

Keywords: IVF, ART, infertility, cell therapy, embryology, mitochondrial dysfunction.

ANNOTATSIYA

Maqolada in vitro urug‘lantirish (IVF) texnologiyasining XVIII asr ilmiy g‘oyalaridan boshlab hozirgi zamonaviy tibbiy yondashuvlargacha bo‘lgan rivoji tahlil qilinadi. Gormonal stimulyatsiya, ICSI, implantatsiyadan oldingi diagnostika, hujayraviy va mitoxondrial terapiya, sun’iy intellekt qo‘llanilishi kabi muhim texnologik bosqichlar yoritilgan. Ayniqsa bioetika, ilmiy-texnik taraqqiyot va fundamental tadqiqotlarning klinik amaliyotga integratsiyasiga alohida e’tibor qaratilgan.

Kalit so‘zlar: IVF, ART, bepushtlik, hujayra terapiyasi, embriologiya, mitoxondrial disfunktsiya.

Введение. Бесплодие признано Всемирной организацией здравоохранения заболеванием, затрагивающим около 15% супружеских пар во всём мире. С каждым годом число обращений за вспомогательной репродуктивной помощью растёт как в развитых, так и в развивающихся странах. Современные тенденции, включая увеличение возраста первородящих женщин, распространённость метаболических и аутоиммунных нарушений, ухудшение экологии и последствия онкологического лечения, определяют устойчивый рост спроса на высокотехнологичные методы преодоления бесплодия.

На этом фоне вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в первую очередь экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), приобретают статус не только метода лечения, но и платформы для персонализированной диагностики, профилактики и сохранения репродуктивного здоровья. С момента рождения первого ребёнка после ЭКО в 1978 году репродуктивная медицина претерпела революционные изменения: появились новые подходы к культивированию и отбору эмбрионов, методы преимплантационного тестирования, клеточные и митохондриальные технологии, интеграция искусственного интеллекта и биоинформатики.

ЭКО стало неотъемлемой частью клинической практики и важным направлением трансляционной науки. Современный этап характеризуется переходом от универсальных протоколов к индивидуализированным стратегиям, учитывающим иммунный, генетический, митохондриальный и микробиомный профиль пациентки. Развитие регенеративных подходов, включая использование мезенхимальных стволовых клеток, экзосом, а также моделирование патологических состояний, открывает новые горизонты для терапии как женского, так и мужского бесплодия, включая восстановление сперматогенеза при азооспермии.

Этапы становления ЭКО: от гипотез к клинической практике: научные идеи XVIII–XX вв.: от искусственного зачатия к культивированию эмбрионов

Истоки экстракорпорального оплодотворения восходят к экспериментам XVIII века. В 1784 году Лацзаро Спаланцани впервые провёл искусственное осеменение у собаки, экспериментально подтвердив роль сперматозоидов в зачатии, что стало важной вехой в формировании представлений о воспроизводстве. В XIX веке, на фоне развития микроскопии и эмбриологии, стали возможны наблюдения за оплодотворением *in vitro* у животных, что дало толчок к пониманию условий созревания и активации ооцитов.

В XX веке был сделан ряд ключевых открытий: установлены условия капацитации сперматозоидов, овладение техниками культивирования гамет *in vitro*, впервые получены оплодотворённые яйцеклетки у мышей. К 1950–1970-м годам исследователи перешли от теоретических моделей к практическим попыткам переноса эмбрионов, что завершилось рождением первого ребёнка «из пробирки». Таким образом, путь от философских и физиологических гипотез к воспроизводимым клиническим протоколам занял почти два столетия.

Исторический прорыв: рождение Луизы Браун и начало клинической эры ЭКО. Рождение Луизы Браун в 1978 году в Великобритании стало историческим событием, ознаменовавшим успех многолетних фундаментальных и прикладных исследований в области репродуктивной биологии. Работы физиолога Роберта Эдвардса и акушера Патрика Степто впервые доказали, что полноценная беременность может быть достигнута с помощью оплодотворения яйцеклетки вне организма матери и последующего переноса эмбриона в полость матки. Это достижение положило начало новой эре вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), трансформировав подходы к лечению бесплодия и вызвав широкий общественно-этический резонанс. Уже в течение последующих десятилетий метод ЭКО был внедрён в клиническую практику во многих странах и дал шанс на родительство миллионам супружеских пар.

После внедрения метода ЭКО в клиническую практику, 1980–1990-е годы ознаменовались стремительным развитием технологий вспомогательной репродуктологии. Были разработаны протоколы гормональной стимуляции яичников, что позволило получать большее количество зрелых ооцитов за цикл и повысило шансы на успешную имплантацию. Была внедрена ультразвуковая визуализация для контроля фолликулогенеза, трансвагинальная пункция заменила лапароскопический доступ, существенно снизив инвазивность процедуры. Развитие криоконсервации эмбрионов и гамет обеспечило возможность многократных переносов без необходимости повторной стимуляции. Особенно значимым прорывом стало внедрение технологии интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) в начале 1990-х годов, которая открыла путь к лечению тяжёлых форм мужского бесплодия.

Современные достижения в ЭКО: научные открытия и технологическая реализация

От фундаментальных гипотез к клиническим протоколам. Современная репродуктивная медицина стоит на плечах многочисленных фундаментальных открытий. Научные достижения в области формирования условий *in vitro* для созревания ооцитов, понимания механизмов капацитации и акросомной реакции, а также идентификации факторов, обеспечивающих рецептивность эндометрия легли в основу клинических протоколов ЭКО. Накопление эмпирических данных привело к стандартизации этапов подготовки, культивирования эмбрионов и переноса. Были разработаны индивидуализированные схемы суперовуляции, что позволило учитывать овариальный резерв, возраст пациентки и прогноз лечения. Появление эмбриоскопов с технологией time-lapse позволило непрерывно отслеживать развитие эмбрионов, оптимизируя выбор лучших для переноса.

Научно-технический прогресс стал неотъемлемой частью эволюции ВРТ. Внедрение микроманипуляторов, высокочувствительных инкубаторов, систем time-lapse мониторинга, цифровых анализаторов позволило стандартизировать процессы культивирования, повысить точность отбора эмбрионов и расширить возможности преимплантационного тестирования. Особую роль сыграло развитие биоинженерных решений от автоматизации процесса витрификации до систем геномного секвенирования, интегрированных в клинические протоколы. Эти достижения не только оптимизировали рутинную работу эмбриологов, но и создали платформу для прорывных исследований, связав эмбриологию с молекулярной биологией и биоинформатикой.

С прогрессом молекулярной биологии особое внимание стало уделяться качеству митохондриального аппарата ооцитов. Особенно информативными стали методы количественной оценки содержания митохондриальной ДНК (mtDNA) в ооцитах, высокочувствительная спектрофотометрия и молекулярно-генетические панели, позволяющие оценить уровень экспрессии генов, ответственных за митохондриальный биогенез и функцию. Эти технологии позволили установить, что митохондриальная дисфункция является одной из ключевых причин снижения эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста, что в свою очередь стимулировало разработку методов митохондриального донорства и аутологичной трансплантации митохондрий, полученных из соматических клеток.

Иммунные и митохондриальные подходы: новые горизонты. Исследования иммунных взаимодействий в системе «эмбрион–эндометрий» позволили глубже понять роль маточных uNK-клеток (uterine Natural Killer cells специфического подкласса естественных киллеров, характеризующихся фенотипом CD56bright CD16neg), которые отличаются от периферических NK-клеток и локализуются в эндометрии. Эти клетки участвуют в

ремоделировании спиральных артерий, создании провоспалительной и регуляторной цитокиновой среды (IL-15, IL-10, IFN-γ) и обеспечении иммунологической толерантности на ранних стадиях беременности. Их дефицит, а также гиперактивность, ассоциированы с нарушениями имплантации и привычным невынашиванием.

Существенное внимание уделяется взаимодействию между антигенами HLA-C эмбриона и рецепторами KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptors) на поверхности uNK-клеток. Эта молекулярная связь играет ключевую роль в формировании иммунной толерантности к эмбриону. При определённых сочетаниях аллелей HLA-C и KIR возможно снижение активации uNK клеток, в результате чего эмбрион остаётся «невидимым» для иммунной системы матери, что снижает вероятность имплантации. Для оценки этих параметров используются современные молекулярные методы, включая количественную ПЦР (qPCR), мультиплексную иммунофлуоресценцию и иммуногистохимический анализ образцов эндометрия.

Цитокиновый профиль эндометрия отражает его рецептивность и широко используется в клинической практике для оценки готовности к имплантации. Наиболее распространённые методы включают количественный ПЦР-анализ (qPCR) экспрессии ключевых цитокинов, иммуноферментный анализ (ELISA), а также мультиплексные платформы на основе технологии Luminex. Эти системы позволяют одновременно определять концентрации нескольких провоспалительных и противовоспалительных молекул, таких как IL-6, IL-10, TNF-α и LIF. Полученные данные помогают объективно оценить иммунное состояние эндометрия и обосновать выбор иммунотерапии у пациенток с повторными неудачами имплантации или привычным невынашиванием. Дисбаланс между Th1/Th2-ответами и гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (например, TNF-α и IL-6) ассоциированы со снижением вероятности успешной имплантации. В таких случаях применяются индивидуализированные стратегии иммуномодулирующей терапии, например, назначение кортикостероидов или внутривенного иммуноглобулина (IVIG).

Клеточные технологии в репродуктивной медицине: от восстановления эндометрия до терапии азооспермии

Становление клеточной терапии открыло новые горизонты для лечения бесплодия, особенно в случаях, не поддающихся коррекции традиционными методами. Наиболее перспективными являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обладающие уникальными иммуномодулирующими, ангиогенными и регенеративными свойствами. Благодаря способности к парсекреторной активности, взаимодействию с местными клетками-мишенями и стимуляции восстановления тканей, МСК находят всё более широкое применение в репродуктивной медицине.

Регенерация эндометрия и возможности клеточной терапии. Мезенхимальные стволовые клетки продемонстрировали способность восстанавливать рецептивность эндометрия благодаря секреции факторов роста, противовоспалительных цитокинов и стимуляции ангиогенеза. В ряде клинических исследований МСК-терапия показала эффективность при лечении синдрома Ашермана, хронического эндометрита и тонкого эндометрия, улучшая условия для имплантации и снижая частоту неудачных попыток ЭКО. Варианты получения МСК включают культивирование из костного мозга, жировой ткани, пуповинной крови и децидуальной ткани. Помимо трансплантации клеток, активно исследуются экзосомы, выделенные из культур МСК: эти внеклеточные везикулы несут в себе биологически активные молекулы, способствующие регенерации тканей и восстановлению иммунного баланса.

МСК и терапия мужского бесплодия: от теории к практике. Одной из наиболее перспективных мишеней клеточной терапии в репродуктологии стала необструктивная азооспермия, наиболее тяжелая форма мужского бесплодия, при которой отсутствует созревание сперматозоидов в яичках. Исследования последних лет показали, что трансплантация МСК способствует восстановлению тестикулярной микроархитектуры, снижению окислительного стресса и активации сперматогониальных клеток, что открывает путь к восстановлению сперматогенеза даже в условиях выраженного повреждения.

На базе Центра передовых технологий (Ташкент, Узбекистан) была разработана верифицированная модель азооспермии у крыс, основанная на методе перекрута яичка (деторсии). Это воспроизводимая и патогенетически обоснованная модель, имитирующая ишемическое повреждение тестикулярной ткани. Животным с индуцированной азооспермией в ткань яичка проводилось локальное введение аллогенных МСК жировой ткани крыс, соответствующих критериям иммунного фенотипа (CD73+, CD90+, CD105+). Гистологические результаты подтвердили улучшение структуры семенных канальцев, где прослеживалось восстановление функции сперматогенеза с признаками пролиферации сперматогенных клеток, снижение признаков воспаления и склероза. Полученные данные подтверждают перспективность клеточной терапии мужского бесплодия и демонстрируют научную состоятельность и трансляционный потенциал отечественных разработок.

Экзосомы и регенеративные стратегии в репродуктивной медицине. Экзосомы, представляют собой внеклеточные везикулы размером 30–150 нм, вырабатываемые стволовыми клетками в процессе их культивирования *in vitro*. Они содержат широкий спектр биологически активных молекул, включая микроРНК, мРНК, белки, липиды, молекулы, отражающие функциональный статус клеток-донора. Особое внимание привлекают экзосомы, выделенные из культур мезенхимальных стволовых

клеток (МСК), которые обладают способностью модулировать воспаление, стимулировать ангиогенез и способствовать тканевой регенерации.

В репродуктивной медицине экзосомные препараты рассматриваются как альтернатива прямому введению клеток, особенно в условиях, когда применение МСК ограничено нормативными или логистическими факторами. Доклинические исследования показали перспективность экзосом при терапии хронического эндометрита, синдрома Ашермана, тонкого эндометрия, а также при подготовке эндометрия у пациенток с повторными неудачами ЭКО. Они способствуют восстановлению рецептивности эндометрия, повышению экспрессии LIF, HOXA10 и VEGF, улучшая микроокружение для имплантации эмбриона.

На базе Центра передовых технологий (Ташкент) инициированы экспериментальные исследования, направленные на получение и валидацию экзосом МСК, культивированных по GMP-подобным условиям. Параллельно проводится работа по созданию протоколов для оценки их биологической активности, в том числе на моделях нарушения имплантационной способности.

Экзосомные технологии могут стать новым этапом развития ВРТ, позволяя безопасно и эффективно воздействовать на репродуктивные ткани без введения клеточных элементов, снижая риски иммунных реакций и этических споров, сопровождающих клеточные интервенции.

Биоэтические вызовы и регуляторные аспекты.

Развитие ВРТ и сопряжённых технологий неизбежно сопровождается биоэтическими дилеммами. Одним из наиболее острых вопросов последних лет стало редактирование генома зародышевых клеток. Несмотря на прогресс в технологиях CRISPR/Cas9 и теоретическую возможность устранения тяжёлых наследственных заболеваний, международное сообщество, включая участников Второго саммита по редактированию генома человека в Гонконге (2018), выступило за введение моратория на клиническое применение генной модификации в герминативной линии. Прецеденты вмешательства без научного и общественного консенсуса (включая рождение генно-модифицированных детей) вызвали критику и обеспокоенность относительно этических рамок и безопасности подобных экспериментов.

Этические вопросы также сопровождают технологии митохондриальной замены, в том числе перенос митохондрий от донорских ооцитов или из соматических клеток пациентки. Несмотря на потенциальную пользу для женщин старшего репродуктивного возраста или с митохондриальными мутациями, вмешательство в митохондриальный геном требует жёсткой регуляции, оценки межгеномных взаимодействий и потенциального влияния на здоровье потомства.

Не менее важным направлением обсуждения остаётся вопрос доступности ВРТ для различных социальных групп. В ряде стран процедуры ЭКО до сих пор ограничены законодательством или доступны лишь при

наличии брака, что ограничивает репродуктивные права отдельных категорий граждан. Кроме того, стоимость процедур и отсутствующая в ряде регионов государственная поддержка создают экономический барьер для миллионов пар. В этом контексте ВОЗ подчёркивает необходимость инклюзивного и основанного на правах человека подхода к ВРТ, с учётом социальной справедливости и биоэтической зрелости.

Таким образом, дальнейшее развитие ЭКО должно сопровождаться не только технологическими инновациями, но и формированием этически устойчивых рамок, в которых наука и гуманизм действуют согласованно.

Заключение

Экстракорпоральное оплодотворение прошло путь от экспериментального метода до высокотехнологичной платформы, объединяющей достижения клеточной биологии, генетики, иммунологии, биоинформатики и клинической эмбриологии. Сегодня ЭКО не просто способ преодоления бесплодия, а один из краеугольных камней персонализированной медицины, способный прогнозировать, предупреждать и корректировать репродуктивные нарушения на молекулярном уровне.

В интеграции инновационных технологий ВРТ от time-lapse мониторинга и ИИ до митохондриальной и клеточной терапии постепенно трансформируется в междисциплинарную платформу, включающую не только лечение, но и профилактику наследственных заболеваний, фертильность-сберегающие стратегии в онкологии, восстановление репродуктивных функций при гинекологических и андрологических патологиях.

Важным направлением становится разработка и апробация отечественных моделей заболеваний и клеточных препаратов, как это продемонстрировано в наших исследованиях по восстановлению сперматогенеза на модели азооспермии. Эти работы подтверждают потенциал национальной биомедицины к созданию конкурентоспособных, персонализированных решений.

Будущее ЭКО должно отождествляться не только с технологическим ростом, но и этической зрелостью. В условиях стремительного прогресса возрастает значимость правовой регуляции, равного доступа и уважения к репродуктивным правам. Только на пересечении науки, клиники и биоэтики возможна реализация полной миссии ВРТ от рождения до заботы о здоровье поколений.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Козинец Г.И., Соловьев В.В., Герасимова М.М. Митохондриальные дисфункции в патогенезе репродуктивных расстройств. // Акушерство и гинекология. — 2021. — №1. — С. 19–24.*

2. *Рахмедова М.Т., Свиридов С.В. К вопросу об использовании клеточных технологий при решении проблем мужского бесплодия. // Наука и инновации. 2022. С. 129–130.*

3. *Рахмедова М.Т., Свиридов С.В., Аллаберганов Д.Ш., Рискиев Б.Б., Левицкая Ю.В., Циферова Н.А., Чарышникова О.С. Гистологическое подтверждение адекватности модели азооспермии у половозрелых самцов крыс. // Проблемы биофизики и биохимии – 2024. С. 109–110.*

4. *Рискиев Б.Б., Рахмедова М.Т., Сариев А.У., Икромов У.У., Аллаберганов Д.Ш., Циферова Н.А., Чарышникова О.С., Левицкая Ю.В. Оценка эффективности модели азооспермии методом перекрута яичка у крыс. // Наука и инновации. 2023. С. 127–128.*

5. *Abdelaal N.E., Tanga B.M., Abdelgawad M., et al. Cellular Therapy via Spermatogonial Stem Cells for Treating Impaired Spermatogenesis, Non-Obstructive Azoospermia.* Cells. *2021;10(7):1779.*

6. *Howe A.S., Vasudevan V., Kongnyuy M., et al. Degree of twisting and duration of symptoms are prognostic factors of testis salvage.* Transl Androl Urol. *2017;6(6):1159–1166.*

7. *Hsiao C.H., Ji A.T.Q., Chang C.C., et al. Local injection of mesenchymal stem cells protects testicular torsion-induced germ cell injury.* Stem Cell Research & Therapy. *2015;6:113. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0079-0*

8. *Gul, M., Hildorf, S., Dong, L., Thorup, J., Hoffmann, E. R., Jensen, C. F. S., Sønksen, J., Cortes, D., Fedder, J., Andersen, C. Y., & Goossens, E. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. Human Reproduction Update. Vol. 26, No.3, pp. 368–391, 2020. https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa003*

9. *Hung-Jen Shih, Chao-Yuan Chang, I-Tao Huang, et al. Mesenchymal stem cell therapy for nonobstructive azoospermia.* Andrologia. *2021. https://doi.org/10.1111/andr.13068.*

10. *Ledee N., Petitbarat M., Chevrier L. et al. The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization. // Am J Reprod Immunol. — 2016. — 75(3): 388–401. https://doi.org/10.1111/aji.12479.*

11. *Maheshver Shunmugam, Ran D. Goldman. CRISPR and reproductive technologies.* Can Fam Physician. *2021;67(9):669–671. https://doi.org/10.46747/cfp.6709669.*

12. *May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M. et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. // Human Reproduction Update. — 2016. — Vol. 22(6). — P. 725–743. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028.*

13. *Moffett A., Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. // J Clin Invest. — 2014. — 124(5): 1872–1879. https://doi.org/10.1172/JCI68107.*

14. *Roshandel E., Mehravar M., Nikoonezhad M., et al. Cell-Based Therapy in Non-obstructive Azoospermia.* Reprod Sci. *2023; 30:1482–1494. https://doi.org/10.1007/s43032-022-01115-6.*

15. *Zhankina R., Baghban N., Askarov M., et al. MSC and exosomes for restoration of spermatogenesis.* Stem Cell Res Ther. *2021;12:229. https://doi.org/10.1186/s13287-021-02295-9*

УДК: 616.61-002.27:616.61-008.64:616.61-036.12

СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИНГ ТУРЛИ БОСҚИЧЛАРИДА ФЕТУИН-А ДАРАЖАСИНИНГ ЎЗГАРИШЛАРИ МАНЗАРАСИ

Йулдошев Турғун Равшанович[1]
Сабиров Максуд Атабаевич[2]
Мунавваров Бурхон Абдужалилович[3]
Шукурова Лобар Хусановна[4]
Тошкент давлат тиббиёт университети Термиз филиали[1]
Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази[2]
Тошкент давлат тиббиёт университети [3]

КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ФЕТУИНА-А НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Йулдошев Тургун Равшанович[1]
Сабиров Максуд Атабаевич[2]
Мунавваров Бурхон Абдужалилович [3]
Шукурова Лобар Хусановна[4]
Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского университета [1]
Республиканский специализированной научно-практической медицины центр нефрологии и трансплантации почек[2]
Ташкентский государственный медицинский университет [3]

PICTURE OF CHANGES IN FETUIN-A LEVELS AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Yuldoshev Turgun Ravshanovich[1]
Sabirov Maksud Atabaevich[2]
Munavvarov Burkhon Abduzhalilovich[3]
Shukurova Lobar Xusanovna[4]
Termez branch of Tashkent State Medical University [1]
Republican Specialized Scientific and Practical Medicine Center for Nephrology and Kidney Transplantation[2]
Tashkent State Medical University[3]

АННОТАЦИЯ

Мақолада сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида кечаётган 103 нафар беморларда янги биомаркёр фетуин-А даражасини ўзгаришлари манзараси намоён этилган. Шунингдек, уни касаллик даврларига қараб ўзгариши ҳамда бошқа традицион буйрак шикастланиш маркёрлари билан муносабати ҳақида мулоҳазалар баён этилган. Мақола сўнгида ўтказилган тадқиқотлар асосида келтирилган хулосаларда бу бўйича қилиниши лозим бўлган истиқболли изланишлар эътироф этилган.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, фетуин-А, альбуминурия, креатинин, гломеруляр шикастланиш.

АННОТАЦИЯ

В статье представлена картина изменений уровня нового биомаркера фетуина-А у 103 пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Обсуждаются его динамика в течение заболевания и его взаимосвязь с другими традиционными маркерами поражения почек. Выводы, основанные на исследованиях, представленных в конце статьи, указывают на перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фетуин-А, альбуминурия, креатинин, гломерулярное повреждение.

ABSTRACT

The article presents a picture of changes in the level of a new biomarker fetuin-A in 103 patients with different stages of chronic kidney disease. Its dynamics during the disease and its relationship with other traditional markers of kidney damage are discussed. The conclusions based on the studies presented at the end of the article indicate the prospects for further research in this direction.

Key words: chronic kidney disease, fetuin-A, albuminuria, creatinine, glomerular damage.

Аср боошида сохада фаолият юритаётган олимлар эътирофига кўра сурункали буйрак касаллиги (СБК) 2040 йилга келиб ўлимга олиб келувчи соматик касалликларни учраши бўйича бешинчи ўринни банд этиши башорат қилинган эди. Бироқ, хали XXI асрнинг чорак йили ўтмасдан бу башорат ўз тасдиғини топиб улгурди [3, 7]. Бир қарашда бутун жахонда, шу билан бирга юртимизда нефрология ва гемодиализ сохасига бўлган эътибор анча ортган бўлишига қарамай хали бу борада қилинадиган ишлар, ечимини кутиб турган муаммолар талайгина [1, 9]. Буни бугунда бутун жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти, NKF, KDIGO ва илғор мамлакатларнинг соғлиқни сақлаш тизимлари каби сохага тааллуқли дунёнинг бир қатор нуфузли ташкилотларининг регистр маълумотлари, клиник тавсиялари ва қўлланмаларида келтирилган, шунингдек, йил сайин арифметик тарзда ўсиб бораётган СБК эпидемиологиясига оид улкан рақамлардан ҳам англаб олса бўлади [2,8].

Сурункали буйрак касаллиги мустақил нозология сифатида шаклланган экан, унинг этиологик негизи турлича бўлганлиги туфайли, айниқса сўнги терминал босқичларига борган сайин кечиши ва оқибатлари хилма-хиллашиб боради. Масалан, кимдади СБК нинг консерватив ёки диализ олди босқичлари 5-10 йиллаб давом этса, яна кимдадир касаликнинг эрта босқичлари бир-икки қайта ўтказилган ўткир инфекцион касалликлар

негизида бир неча ойда сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) терминал босқичига ўтиб кетади. Бир ҳолатда СБК 5-босқичида тўсатдан анурия ривожланиб бемор гиперкалиемиядан вафот этса, яна кимдир бу босқичда буйрак ўринбосар терапияларини бошламай йиллаб юраверади. Шу нуқтаи назардан СБЕ терминал босқичида буйрак ўринбосар терапиясини қабул қила олиш жараёни ҳам турлича бўлади. Бу жиҳатларга ҳозирча клиник амалиётда кенг кўламда қўллаб келинаётган буйрак шикастланиши маркерлари, яллиғланиш медиаторлари ва ҳаттоки цитокин механизмлари ҳам етарлича изоҳ беролмаяпти. Бу ўринда замонавий клиник тиббиётда янги буйрак биомаркерлари майдонга келмоқда [4, 10]. Шунинг учун, сохада сурункали буйрак касаллигини замонавий биомаркерлар билан ташхислаш, касаллик кечиши ва оқибатларининг шаклланишида уларни ўрнини баҳолаш, ушбу унсурларни назорат қилиш ва организмдаги мақсадли концентрациясига эришиш билан патологик жараёнларни мувофиқлаштириш бўйича изланишларни олиб бориш зарурлигини янги давр тақозо этмоқда.

Тадқиқот мақсади.

Сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида буйраклар клиник-функционал ҳолати ва беморларнинг қон зардобида фетуин-А даражаси ўзгаришларини тахлил қилиш.

Материал ва услублар. Тадқиқот учун Миллий тиббиёт маркази нефрология бўлимида даволанаётган 103 нафар консерватив ва диализ олди босқичидаги СБК беморлари танлаб олинди. Тадқиқотга олинган барча беморлар буйрак дисфункцияси кўрсаткичларига асосланган ҳолда СБКнинг С3 (n-57) ва С4 (n-46) босқичлари бўйича иккита тадқиқот гуруҳига ажратилди. Барча тадқиқотга олинган беморларда буйрак шикастланиш маркёрлари (протеинурия, эритроцитурия, цилинрурия, альбуминурия, альбумин/креатинин (А/К) нисбати), буйрак дисфункцияси кўрсаткичлари (мочевина, креатинин ва креатинин қиймати бўйича ҳисобланган коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)) ҳамда қон зардобидаги фетуин-А даражаси (N 27,31 – 205,98 ng/mL) аниқланди. Олинган натижалар статистик тахлил қилинди.

Натижалар ва уларни муҳокамаси.

Олинган натижаларга мувофиқ, СБЕ нинг консерватив босқичи беморларидан иборат бўлган С3-гуруҳда протеинурия 2,17±0,18 ‰ бўлиб, у СБЕ нинг диализ олди босқичи беморларидан ташкил топган С4-гуруҳда 2,13±0,24 ‰ экани аниқланди. Натижалар статистик тахлил қилинганида протеинурия ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p<0,001$) ошгани кузатилиб, гуруҳлар ўзаро таққосланганида қийматларни ишончсиз ($p>0,05$) ўзгарганлиги намоён бўлди. Эритроцитурия С3-гуруҳда 7,3±0,52 дона бўлиб, С4-гуруҳда эса 7,1±0,61 донани ташкил этди. Натижалар статистик тахлил қилинганида эритроцитурия ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p<0,001$) ортгани аниқланиб, гуруҳлараро таққосланганда қийматларни ишончсиз ($p>0,05$)

ўзгарганлиги кузатилди. Цилиндрурия ҳам С3-гуруҳда 5,8±0,14 ва С4-гуруҳда 5,7±0,14 донани ташкил этиб, натижалар статистик тахлил қилинганида ҳар иккала тадқиқот гуруҳида уни назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ортгани аниқланди. Тадқиқот гуруҳлари ўзаро солиштирилганида қийматларни ишончсиз (p>0,05) ўзгарганлиги намоён бўлди (1-жадвал).

Альбуминурия СБЕ нинг консерватив босқичи беморларидан иборат С3-гуруҳда 51,3±3,27 мг/сутка бўлиб, у СБЕ нинг диализ олди босқичи беморларидан ташкил топган С4-гуруҳда эса 50,9±2,96 мг/сутка экани аниқланди. Натижалар статистик тахлил қилинганида альбуминурияни ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошиб, гуруҳлараро таққосланганида қийматларни ишончсиз (p>0,05) ўзгарганлиги кузатилди. А/К нисбати эса С3-гуруҳда 4,82±0,36 мг/ммоль, С4-гуруҳда 5,91±0,29 мг/ммоль.ни ташкил этди. Натижалар статистик тахлил қилинганида А/К нисбатини ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошгани кузатилиб, гуруҳлар ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда А/К нисбати қийматини ишончли (p<0,05) ўзгарганлиги намоён бўлди (1-жадвал).

1-жадвал

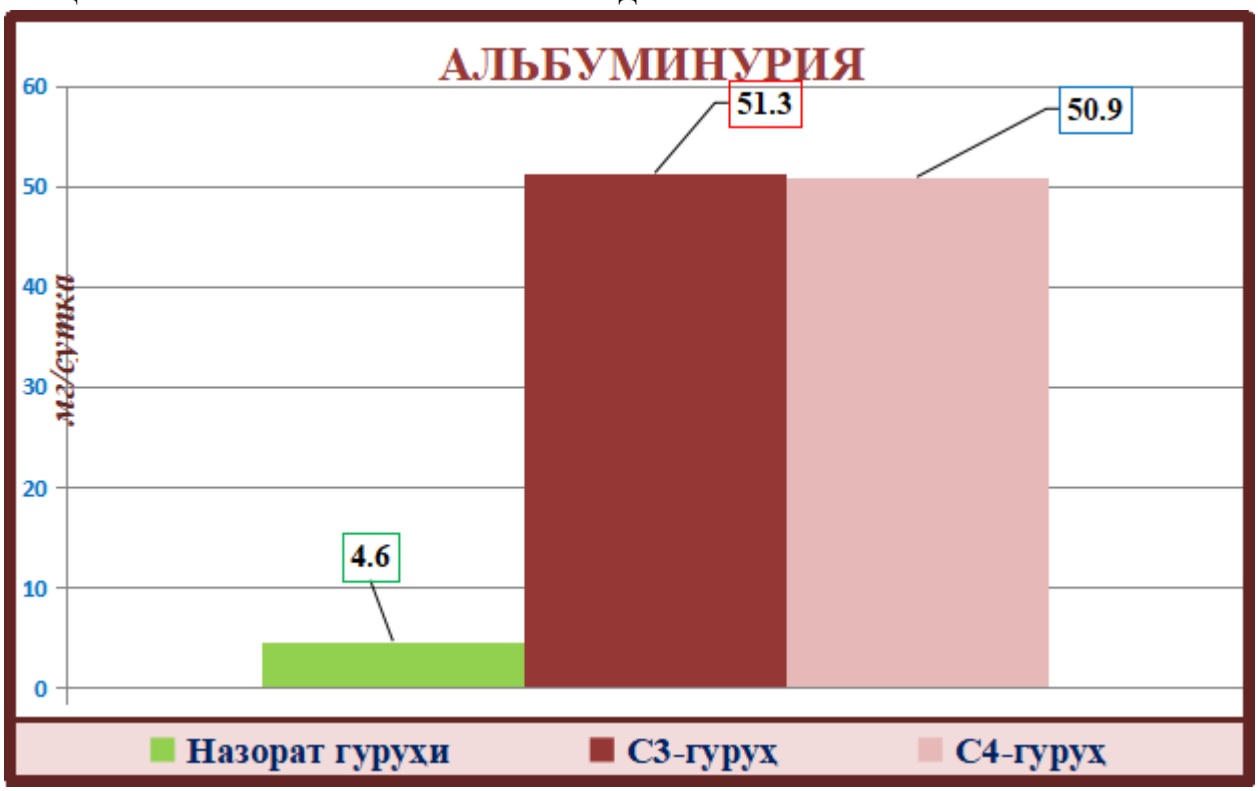
Сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида гломеруляр шикастланиш маркёрларининг динамикаси

Параметрлар	**Назорат гуруҳи (n-20)**	**С3-гуруҳ (n-57)**	**С4-гуруҳ (n-46)**
Протеинурия	0±0,0	2,17±0,18***	2,13±0,24***
Эритроцитурия	1,4±0,42	7,3±0,52***	7,1±0,61***
Цилиндрурия	0,1±0,01	5,8±0,14***	5,7±0,14***
Альбуминурия, мг/сутка	4,6±0,55	51,3±3,27***	50,9±2,96***
А/К мг/ммоль	1,39±0,27	4,82±0,36***	5,91±0,29***^

Изоҳ: * - қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (*- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001); ^ - натижалар С3 ва С4 гуруҳлараро қийматлар фарқига нисбатан аҳамиятли (^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, ^^^ - p<0,001).

Сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида гломеруляр шикастланиш маркёрларининг динамикасига эътибор берсак, буйрак шикастланиш маркёрларининг бирламчи кўрсаткичлари протеинурия, эритроцитурия ва цилиндрурия соғлом шахсларга нисбатан ишончли

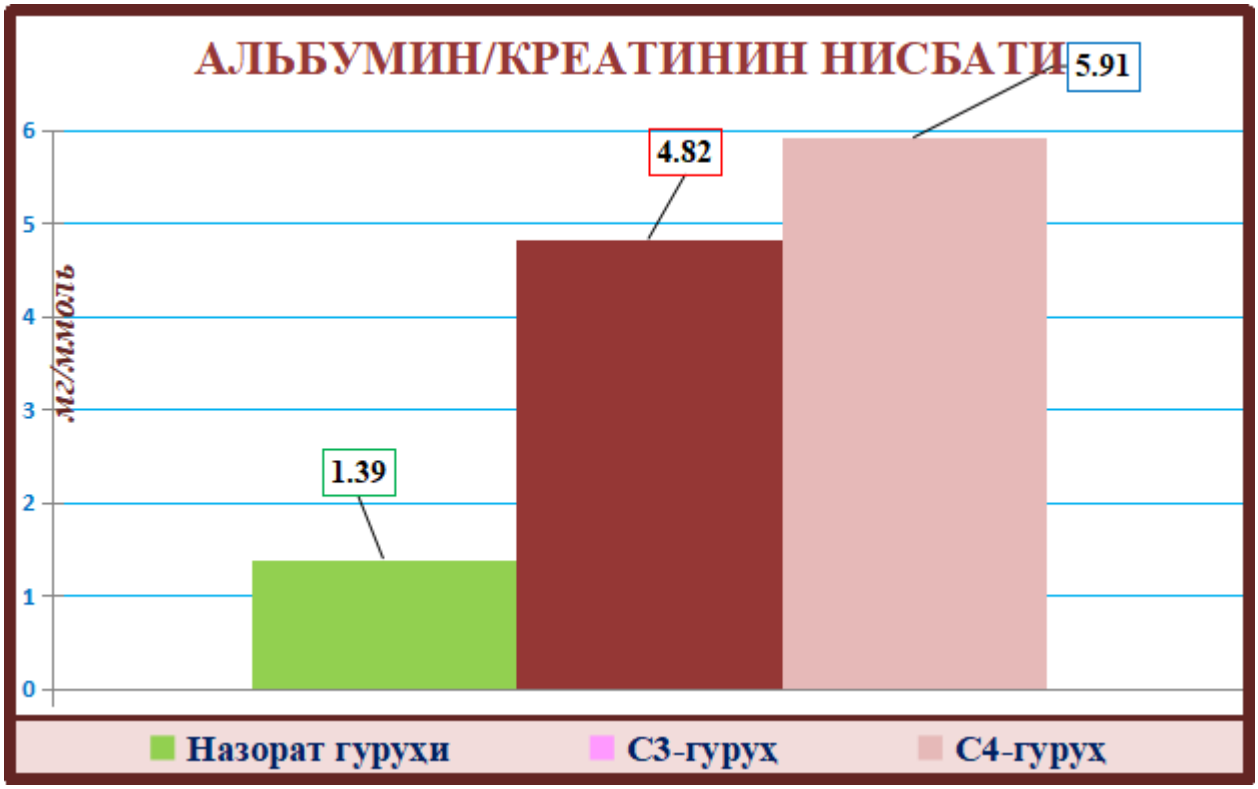
(p<0,001) ошган бўлиб, у мутлоқ нефропатия мавжудлигини белгиласада, бироқ СБК босқичдан-босқичга ўтгани сайин бу кўрсаткичлар сезиларли ўзгармаяпти. Буни ўтказилган статистик тахлилларни ишончсиз (p>0,05) чиқаётганидан ҳам билса бўлади. Бу ҳолат, альбуминурияда ҳам ўз ифодасини топган. Фақатгина, А/К нисбати кўрсаткичини С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда ишончли (p<0,05) кўтарилгани кузатилган. Шундай экан, биз альбуминурияни асосан буйрак шикастланишини эрта маркёрлари сифатида талқин этишимиз лозим бўлади (1- ва 2-расмлар). Ҳолбуки, нефритик синдром градиентлари ёҳуд альбуминуриянинг қиймати СБК босқичи ёки авж олишини белгиламайди.



1-расм. Гломеруляр шикастланиш маркёрларини сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида ўзгаришлари манзараси

Амммо, буйрак функционал ҳолатини белгиловчи биокимёвий маркёрларнинг ўзгаришлари манзараси бу ҳулосалардан мустасно. Унга кўра, СБЕ нинг консерватив босқичи беморларидан иборат С3-гуруҳда креатинин 164,1±3,2 мкмоль/л. бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошган. СБЕ нинг диализ олди босқичи беморларидан ташкил топган С4-гуруҳда креатинин 237,61±3,98 мкмоль/л экани аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда креатининни 44,7 % га кўпроқ ишончли (p<0,01) ошгани намоён бўлди. Мочевина С3-гуруҳда 10,74±0,67 млмоль/л. бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошиб, С4-гуруҳда эса 14,17±0,88 млмоль/л.

экани аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда мочевинани 31,9 % га кўпроқ ошиб, статистик тахлиллар бу ўзгаришларни ишончли (p<0,01) эканини кўрсатди (2-жадвал).



2-расм. Гломеруляр шикастланиш маркёрларини сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида ўзгаришлари манзараси

2-жадвал

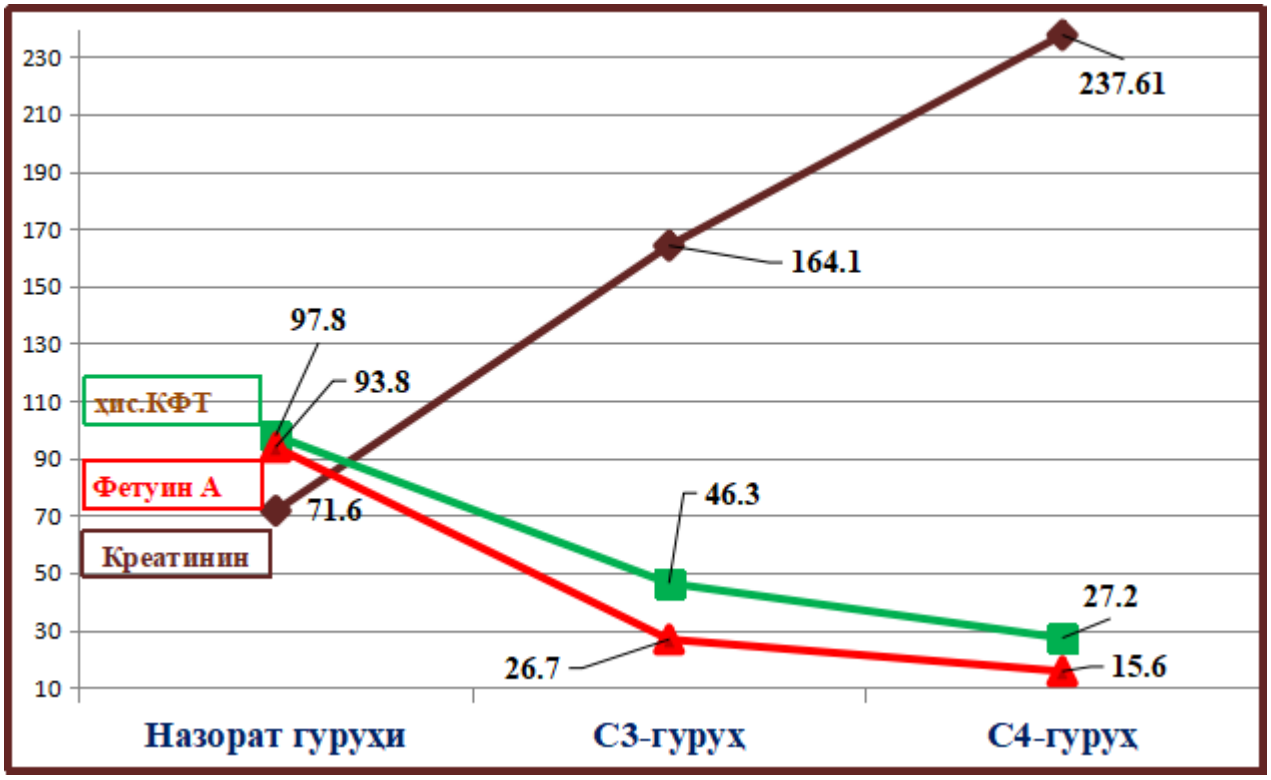
Буйрак функционал ҳолатини белгиловчи биокимёвий маркёрларнинг ўзгаришлари манзараси

Параметрлар	Назорат гуруҳи (n-20)	С3-гурух (n-57)	С4-гурух (n-46)
Креатинин	71,6±4,26	164,1±3,2***	237,61±3,98***^^^
Мочевина	5,42±1,08	10,74±0,67***	14,17±0,88***^^
ҳис.КФТ	97,8 ±4,24	46,3±3,21***	27,2 ±2,73***^^^
Фетуин А (N 27.31 – 205.98 ng/mL)	93,8±1,67	26,7±2,96***	15,6±2,51***^^

Изоҳ: * - қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (*- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001); ^ - натижалар С3 ва С4 гуруҳлараро қийматлар фарқига нисбатан аҳамиятли (^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, ^^^ - p<0,001).

Қон зардобидаги креатинин асосида ҳисобланган КФТ С3-гуруҳда 46,3±3,21 мл/дақ.ни ташкил этиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайгани, шунингдек С4-гуруҳда 27,2 ±2,73 мл/дақ. экани аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайиб кетгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан КФТни С4-гуруҳда 42,1 % га кўпроқ ишончли (p<0,01) пасайиб кетгани намоён бўлди (2-жадвал).

Буйрак шикастланишининг янги биомаркёри ҳисобланган қон зардобидаги фетуин-А концентрацияси ўзгаришлари динамикаси қуйидагича намоён бўлди. Унга кўра, С3-гуруҳда фетуин А 26,7±2,96 нг/мл бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайгани ҳамда С4-гуруҳда 15,6±2,51 нг/мл бўлиб, бу ерда ҳам назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳларидаги натижалар ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда фетуин А маркёрини 42,1 % га кўпроқ ишончли (p<0,01) пасайиб кетгани кузатилди (2-жадвал).



3-расм. Буйрак функционал ҳолатини белгиловчи биокимёвий маркёрларнинг ўзгаришлари.

Беморларда буйрак клиник-функционал ҳолатини белгиловчи градиентлар ҳамда янги биомаркёрларнинг СБК нинг турли босқичларидаги ўзгаришларига эътибор берсак фетуин А гўёки буйрак фаолияти

кўрсаткичларига ҳамоҳанг равишда креатинин ортиб боргани сайин ҳис.КФТ билан биргаликда ишончли (p<0,001) пасайиб бораётгани кузатилади (3-расм). Бироқ, буйрак шикастланиши маркёрлари ва буйрак фаолиятини белгиловчи градиентлар билан қон зардобидаги фетуин-А биомаркёрини корреляция қилганимизда ҳеч қайси кўрсаткич билан ўзаро корреляцияланмади. Уни альбуминурия, А/К нисбати ва ҳис.КФТ билан ҳам корреляция бўлмагани кузатилди. Адабиётларда фетуин-А ни ҳаттоки цистатин С билан ҳам корреляция бўлмаслиги эътироф этилган [11]. Шунингдек, фетуин-А даражаси билан С реактив оқсил, цитокинлар ва бошқа яллиғланиш медиаторлари орасида ўртача манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланган [5, 6].

Шундай қилиб, буйрак етишмовчилиги чуқурлашиб боргани сайин қон зардобидаги фетуин-А даражаси ҳам пасайиб бориши кузатилади. Бироқ, у СБК кечки босқичларидаги беморларда ҳам меёрда бўлиши мумкин. Шу нуқтаи назардан фетуин-А бошқа буйрак шикастланиши маркёрлари ҳамда буйрак дисфункцияси градиентлари билан корреляцияланмади. Шундай экан, биз ушбу янги биомаркёрни бошқа жиҳатларини тадқиқ қилишимиз, буйрак етишмовчилигини авж олишидаги ўрнини чуқур ўрганишни давом эттиришимиз лозим бўлади.

Хулоса

Сурункали буйрак касаллиги эрта босқичларидан бошлаб қон зардобида фетуин-А даражаси камайиб боради ва у касаллик авж олиб чуқурлашиб боргани сайин қон зардобида фетуин-А даражаси ишончли пасаяди. Бироқ, у буйрак шикастланиши маркёрлари ҳамда буйрак дисфункцияси градиентларига боғлиқ бўлмаган равишда намоён бўлади. Шундай экан, биз СБК беморларида фетуин-А даражасини аниқлаш ва келгусида истиқболли изланишларни давом эттиришимиз мақсадга мувофиқдир.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Асадов Р.Х. Даминов Б.Т., Искандарова Ш.Т. //Состояние службы гемодиализа в Республике Узбекистан // Научно практический журнал «Педиатрия» №2, Ташкент 2021, стр.125-128.*
2. *Бобкова И.Н. и др. Хроническая болезнь почек Клинические рекомендации // Москва – 2021. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final*
3. *Есаян А.М. и др. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России // Нефрология (том 13) № 3. 2021. С 6 - 16. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.3.6-16*
4. *Махиева А.Т. и др. Фетуин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек 5-стадии. Нефрология. 2022;26(4):105-109. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109*

5. *Папичев Е.В. и др. Фетуин-А. новый гепатокин в диагностике ревматоидного артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (12): 756-760. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-756-760*
6. *Чисато Найто и др. Стимулирующее действие фетуина-А на атеросклероз // Атеросклероз. 2016 Mar:246:344-51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.037*
7. *Alderson H. V. et al. (2016). FGF-23 and osteoprotegerin but not fetuin-A are associated with death and enhance risk prediction in non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5. Nephrology 21, 566–573. doi: 10.1111/nep.12664*
8. *Bundy J.D. et al. Self-Reported Tobacco, Alcohol, and Illicit Drug Use and Progression of Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13(7):993-1001.doi: 10.2215/CJN.11121017*
9. *Harman H. et al. Comparison of fetuin-A and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2016;20(12):2020-7. doi: 10/1111/1756-185X.12791*
10. *Jung H. H. et al. (2011). Fetuin-A, coronary artery calcification and outcome in maintenance hemodialysis patients. Clin. Nephrol. 75, 391–396. doi: 10.5414/cnp75391*
11. *https://cyberleninka.ru/article/n/tsistatin-s-v-otsenke-skorosti-klubochkovoy-filtratsii-pochek-u-detey-i-podrostkov*

УДК:616.36-002:2

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ qHBSAG И РНК ВГВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В В УСЛОВИЯХ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ HBV-ДНК

Рахманова А.М.[1], Мусабаев Э.И.[1], Касимова Р.И.[1], Саломов Қ.М.[2], Рахмонов М.И.[1]
[1] Научно-исследовательский
институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.
[2]Ташкентский государственный медицинский университет
https://orcid.org/0000-0002-5251-3313
salomov.qudrat@mail.ru

HBV ДНК МАНФИЙ БЎЛГАН ҲОЛЛАРДА СУРУНКАЛИ В ГЕПАТИТИДА QHBSAG ВА HBV РНКНИНГ ДИАГНОСТИК ВА ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Рахманова А.М.[1], Мусабаев Э.И.[1], Касимова Р.И.[1], Саломов Қ.М.[2], Рахмонов М.И.[1]
[1] Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Вирусология илмий тадқиқот институти.
[2]Тошкент давлат тиббиёт университети
https://orcid.org/0000-0002-5251-3313
salomov.qudrat@mail.ru

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC ROLE OF QHBSAG AND HBV RNA IN CHRONIC HEPATITIS B IN CONDITIONS OF NEGATIVE HBV DNA

Rakhmanova A.M.[1], Musabaev E.I.[1], Kasimova R.I.[1], Salomov K.M.[2], Rakhmonov M.I.[1]
[1] Republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, research institute of virology.
[2]Tashkent State Medical University
https://orcid.org/0000-0002-5251-3313
salomov.qudrat@mail.ru

АННОТАЦИЯ

HBV DNK манфий ҳолатда бўлган беморларда qHBsAg ва HBV RNK миқдорларини аниқлаш сурункали В гепатитининг фаоллигини баҳолаш ва касаллик кечишини башорат қилишда муҳим аҳамият касб этади. Бу биомаркерлар касалликнинг қайси босқичда эканлигини аниқлаш, унинг

ривожланиш хавфини баҳолаш ва вирусга қарши даволашнинг мақсадга мувофиқлигини белгилаш имконини беради.

Калит сўзлар: сурункали В гепатити, qHBsAg, HBV RNK, HBV DNK манфий, диагностика, прогноз, биомаркерлар.

АННОТАЦИЯ

В условиях отрицательной ДНК HBV определение уровней qHBsAg и РНК HBV приобретает важное значение для диагностики активности вируса и прогноза течения хронического гепатита В. Данные биомаркеры позволяют уточнить фазу заболевания, оценить риск прогрессирования и определить целесообразность противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит В, qHBsAg, РНК HBV, отрицательная ДНК HBV, диагностика, прогноз, биомаркеры.

ABSTRACT

In conditions of negative HBV DNA, determination of qHBsAg and HBV RNA levels becomes important for diagnosing viral activity and prognosticating the course of chronic hepatitis B. These biomarkers allow us to clarify the phase of the disease, assess the risk of progression, and determine the appropriateness of antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis B, qHBsAg, HBV RNA, negative HBV DNA, diagnostics, prognosis, biomarkers

Введение. Хроническая инфекция вирусом гепатита В (HBV) продолжает оставаться серьезной проблемой для здоровья во всем мире, даже при наличии эффективной профилактической вакцины. Нуклеотические аналоги (NUC) служат сильными ингибиторами HBV-полимеразы и могут снижать уровень вируса у пациентов с хроническим гепатитом В (CHB); однако NUC редко достигают стойкого подавления вируса из-за наличия вирусной эписомы, известной как ковалентно-замкнутая циркулярная ДНК (cccDNA), в ядрах инфицированных клеток печени. cccDNA выступает в качестве матрицы для транскрипции всех вирусных РНК, тем самым играя решающую роль в поддержании вирусной персистентности. cccDNA производится из расслабленной циркулярной ДНК (rcDNA), которая может происходить либо из внеклеточных инфекционных вирионов во время первичной инфекции, либо из цитоплазматических нуклеокапсид во время процесса внутриклеточной амплификации. Если cccDNA быстро перевернуть, полное ингибирование синтеза ркДНК, например, путем эффективного обработки NUC, остановит пополнение cccDNA, что приведет к его элиминации. Тем не менее, стабильность или оборот cccDNA остается значительной нерешенной проблемой. (J Med Virol. 2020 Aug; 92(8): 935–937.). В последнее время сывороточная HBV-РНК рассматривается как новый биомаркер

для cccDNA (Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. J Hepatol 2016;65:700–710. [PubMed] [Google Scholar]), особенно у вирусно подавленных пациентов с низким уровнем обнаружения HBV-ДНК при терапии НА. В данном обзоре мы обсудим важность и объем использования сывороточной РНК HBV в качестве потенциального биомаркера инфекции гепатита В (Hepatology. 2019 Apr; 69(4): 1816–1827.).

Цель - изучение новых биомаркеров вируса гепатита В (qHBsAg и РНК ВГВ) может иметь значение в прогнозировании клинического течения заболевания и его лечении, особенно при отрицательной ДНК HBV после антивирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Данное исследование было направлено на изучение qHBsAg и РНК ВГВ, среди пациентов, обратившихся в НИИ вирусологии в 2023-2024 гг., было отобрано 127 пациента с положительной и отрицательной ДНК ВГВ с диагнозом хронический вирусный гепатит В. Результаты настоящего исследования основаны на проспективном анализе всех подтверждённых пациентов.

Определение ВГВ

Пациенты с диагнозом вирусный гепатит В были диагностированы двумя способами:

Способ 1.

В рамках исполнения постановления Президента Республики Узбекистан от 16.05.2022 г. № ПП-243 "О совершенствовании мер по противодействию распространению некоторых актуальных вирусных инфекций" в ходе скрининга населения в семейной поликлинике был выявлен вирус гепатита В. И этот слой населения был направлен в клинику Научно-исследовательского института Вирусологии для точной диагностики.

Способ 2.

При этом пациенты обращались с жалобами, которые их беспокоили, а также с изменениями в печени при УЗИ.

Из пациентов, обратившихся с обоими методами, мы отобрали только пациентов с вирусной моноинфекцией гепатита В. Все пациенты направляются на исследование 3 маркеров вируса гепатита В (ДНК ВГВ, РНК ВГВ и qHBsAg), УЗИ органов брюшной полости и общий анализ крови. Мы использовали тест набора реагентов ROSSAmed HBV-РНК для обнаружения РНК вируса гепатита В (HBV) методом РТ-ПЦР с обнаружением результатов в режиме "реального времени," разработанный ООО "РОССА," Узбекистан, и набор реагентов (HBsAg-ИФА - БЕСТ количественный) для количественного определения HBs антигена вируса гепатита В в сыворотке крови (плазме) ферментного иммуноанализа,

разработанный ВЕКТОР БЕСТ, Россия. Все анализы проводились в Референсной лаборатории НИИ вирусологии.

Результаты исследования.

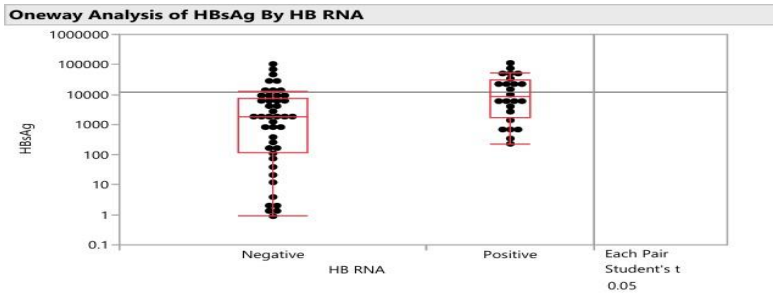
Возраст пациентов колебался от 22 до 78 лет, в среднем 37,9 года. 67,7% (86 человека) участников составляли женщины, остальные 32,2% (41 человек) – мужчины. 127 пациентов, участвовавших в исследовании, были разделены на 2 группы в зависимости от положительной и отрицательной ДНК ВГВ:

1-группа 59 пациентов с положительной ДНК ВГВ

2-я группа 68 пациентов с ДНК-отрицательной ВГВ

Установлено, что у 59 пациентов с положительной ДНК ВГВ РНК ВГВ положительна у 100%, а у 68 пациентов с отрицательной ДНК ВГВ РНК ВГВ положительна у 35,3% (24) и у 64,7% (44) РНК ВГВ отрицательна. При измерении количество HBsAg у пациентов первой группы было доказано, что минимум 90 UI/L и максимум 6700 UI/L. Этот показатель достоверно выше во второй группе с отрицательной ДНК ВГВ (минимум 0.9 UI/L и максимум 100 000 UI/L) (табл 1).

При изучении различия qHBsAg между РНК-положительными и РНК-отрицательными больными ВГВ второй группы был получен следующий результат (p= 0,05):



Quantiles

Level	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
Negative	0.9	1.75	118.25	1840	7445	28350	100000
Positive	230	434	1725	8300	29850	50500	94500

В исследовании изучались клинико-лабораторные показатели в зависимости от положительной и отрицательной ДНК ВГВ. Из-за неправильного распределения показателей был рассчитан межквартильный диапазон с медианами показателей АЛТ и АСТ (табл 3).

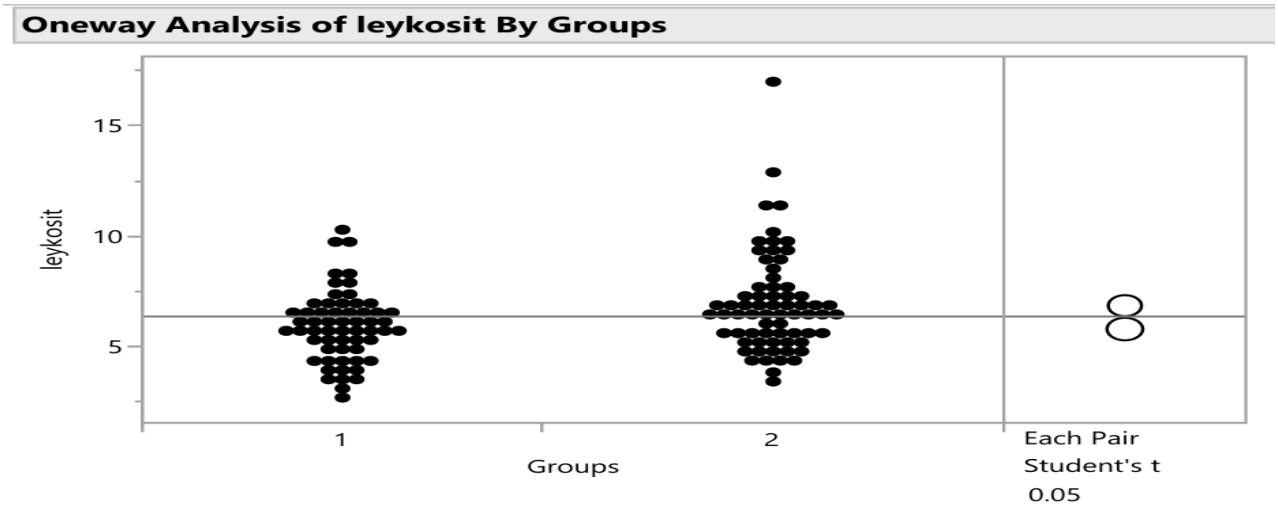
Таблица 3

Показатели	**ДНК ВГВ**	**Мини мум**	**25%**	**Медиана**	**75%**	**Макси мум**	**p**
АЛТ	Пол 59	0,73	24,8	29,4	35,7	289	p=0.66
	Отр 68	12	26,5	29,4	34,9	327	
АСТ	Пол 52	0,31	18,5	27,7	31,9	190	p =0.86
	Отр 56	13,3	21.3	26,8	30,9	278	
Билирубин	Пол 59	5,5	13.8	16,1	17,3	200	p=0,57
	Отр 68	0,9	12,1	15,7	17,7	60,8	

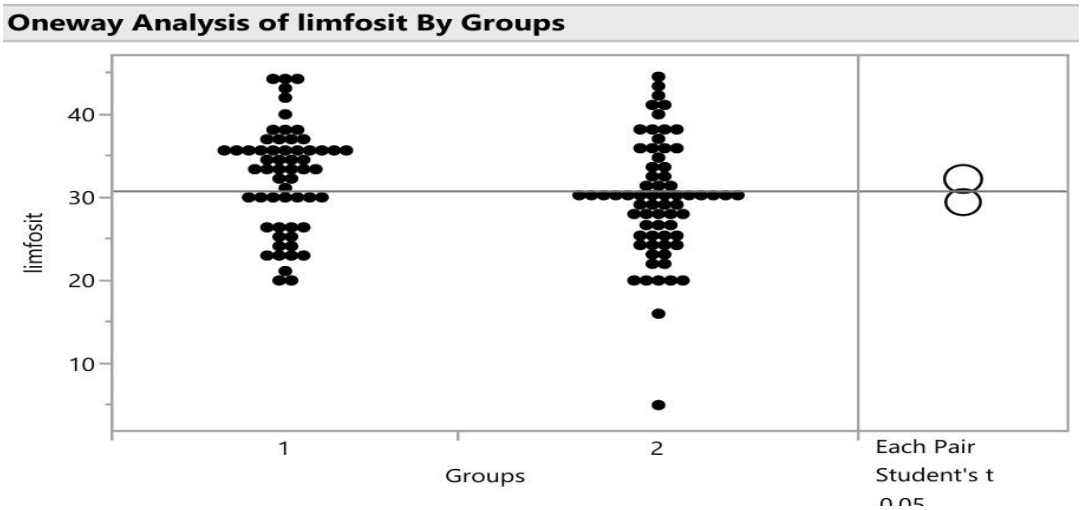
Таблица №4

Биохимические показатели и значения ОАК в зависимости от наличия ДНК ВГВ

Показатель	**ДНК**	**М±м**	**p**
Ишкорий фосфатаза	Позитив	164,8±11,3	p=0,52
	Негатив	174,1±9,0	
Альбумин	Позитив	32,3+0,3	p=0.46
	Негатив	32,7±0.3	
Мочевина	Позитив	7,5±0,8	p=0,29
	Негатив	6,2±0,8	
Креатинин	Позитив	0	0
	Негатив	0	
Умумий оксил	Позитив	71,6+0,32	p=0,58
	негатив	71,8+0,29	
Гемоглобин	Позитив	109,4+2,02	p=0,16
	Негатив	113,4+1,9	
Эритроцит	Позитив	3,69+0,06	p=0,16
	Негатив	3,81+0,06	
Лейкоцит	Позитив	5,80±0,26	**p=0,003**
	Негатив	6,86± 0,24	
Тромбоцит	Позитив	226,2± 7,3	p=0,60
	Негатив	231,4+6,8	
Сегмент ядроли нейтрофил	Позитив	62,2+1,1	p=0,13
	Негатив	63,5± 1,1	
Моноцит	Позитив	5,6±0,6	p=0,78
	Негатив	6,8±0,6	
Лимфоцит	Позитив	32,2±0,8	**p=0.017**
	Негатив	29,4±0,8	
ЭЧТ	Позитив	13,7±1,1	p=0,35
	Негатив	15,0±1,0	



p=0.003



p=0.017

Обсуждение.

Полученные в ходе исследования результаты подчеркивают важность определения сывороточных биомаркеров qHBsAg и РНК ВГВ в мониторинге клинического течения хронической HBV-инфекции, особенно у пациентов с отрицательной ДНК ВГВ после антивирусной терапии.Анализ показал, что уровень РНК ВГВ сохраняется положительным у 35,3% пациентов с отрицательной ДНК HBV, что подтверждает гипотезу о возможной вирусной активности даже при отсутствии ДНК HBV в сыворотке. Эти данные соответствуют ранее опубликованным работам, указывающим на то, что сывороточная HBV-РНК может служить суррогатным маркером активности cccDNA — ключевого резерва вирусной персистенции в гепатоцитах (Wang J et al., 2016; Hepatology, 2019).Повышенные значения qHBsAg у части пациентов с отрицательной ДНК ВГВ также могут указывать на продолжающийся транскрипционный процесс, несмотря на эффективное подавление репликации

HBV ДНК нуклеотидными аналогами. Интересно, что максимальный уровень HBsAg (100 000 МЕ/л) наблюдался именно в группе пациентов с отрицательной ДНК ВГВ, что может отражать наличие активной продукции вирусного антигена из интегрированной вирусной ДНК или остаточной активности cccDNA. Эта находка заслуживает дальнейшего изучения, особенно в контексте отбора пациентов для прекращения терапии NUC и оценки риска реактивации инфекции.Биохимические и гематологические показатели в целом не продемонстрировали выраженных различий между группами с положительной и отрицательной ДНК ВГВ, за исключением уровня лейкоцитов и лимфоцитов. Более высокий уровень лейкоцитов в группе с отрицательной ДНК HBV может быть связан с компенсаторной реакцией иммунной системы на остаточную вирусную активность, отражённую в уровне РНК ВГВ. Повышение уровня лимфоцитов у пациентов с положительной ДНК ВГВ, напротив, может быть индикатором активного иммунного ответа против реплицирующегося вируса. Однако эти данные требуют углублённого анализа с учётом стадии заболевания, степени фиброза и иммунного статуса пациентов.Таким образом, определение РНК ВГВ и qHBsAg может играть ключевую роль в стратификации пациентов с хроническим гепатитом В, особенно в посттерапевтический период. Наличие РНК ВГВ у пациентов с отрицательной ДНК ВГВ указывает на необходимость пересмотра подходов к мониторингу остаточной вирусной активности и может служить основанием для продолжения антивирусной терапии или дополнительного наблюдения.

Вывод.

Проведённое исследование подтверждает клиническую значимость использования сывороточных биомаркеров qHBsAg и РНК ВГВ в мониторинге и прогнозировании течения хронической инфекции вируса гепатита В. Обнаружение РНК ВГВ у значительной доли пациентов с отрицательной ДНК HBV указывает на продолжающуюся вирусную активность, несмотря на успешное подавление репликации вируса стандартной антивирусной терапией. Повышенные уровни qHBsAg в этой же группе свидетельствуют о возможной активности cccDNA или экспрессии интегрированной вирусной ДНК. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к мониторингу хронической HBV-инфекции, включающего не только оценку HBV-ДНК, но и определение РНК ВГВ и qHBsAg. Такой подход может повысить эффективность индивидуализированной терапии, помочь в принятии решений о её продолжении или завершении, а также способствовать более точной оценке риска реактивации инфекции.Результаты настоящего исследования могут быть использованы для разработки более точных клинических алгоритмов наблюдения за пациентами с хроническим гепатитом В, особенно в посттерапевтический период, и требуют

дальнейших исследований с привлечением более широкой когорты пациентов и длительным периодом наблюдения.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and man agement of hepatitis D: update and challenges ahead. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:31–40. https:// doi. org/ 10. 1038/nrgastro.2009.205.

2. Botelho-Souza L.F., Vasconcelos M.P.A., Dos Santos A.O., Salcedo J.M.V., Vieira D.S. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. Virol J. 2017;14:177. doi: 10.1186/s12985-017-0845-y.

3. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011;378:73–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9.

4. WHO. Hepatitis D. WHO; 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d. accessed September 6, 2023.

5. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta- analysis. J Hepatol 2020;73:523–32.

6. Chen H- Y, Shen D- T, Ji D- Z, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta- analysis. Gut 2019;68:512–21.

7. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. J Infect Dis 2020;221:1677–87.

УДК: 616.31-006.2.03

A-OSS ВА A-OSS+PRF (PLATELET-RICH FIBRIN) ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ РЕПАРАТИВ РЕГЕНЕРАЦИЯГА ТАЪСИРИНИНГ МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ТАЖРИБАДА ЎРГАНИШ

Дусмухамедов .М.З., Бобоназаров Н.Ҳ., Дусмухамедов Д.М.,
Дусмухамедова А.Ф., Рахматова М.Х., Алиев А.М..

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ A-OSS И A-OSS+PRF (ФИБРИН, ОБОГАЩЕННЫЙ ТРОМБОЦИТАМИ) НА РЕПАРАТИВНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ

Дусмухамедов М.З., Бобоназаров Н.Х., Дусмухамедов Д.М.,
Дусмухамедова А.Ф., Рахматова М.Х., Алиев А.М.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE EFFECT OF A-OSS AND A-OSS+PRF (PLATELET-RICH FIBRIN) PREPARATIONS ON REPAIRIVE REGENERATION

Dusmukhamedov .M.Z., Bobonazarov N.H., Dusmukhamedov D.M.,
Dusmukhamedova A.F., Rakhmatova M.H., Aliev A.M..

АННОТАЦИЯ

Жағ сўяклари кисталарида даволашда жарроҳлик амалиётининг самарадорлигини ошириш, асоратларни олдини олиш мақсадида суяк нуқсони соҳасида репаратив регенерацияни оптималлаштириш учун турли хилдаги композит материаллар билан тўлдириш усуллари ишлаб чиқилган ва уларнинг қўлланилиши таклиф қилинган. Биокимёвий, биофизик, биомеханик параметрлар ва махсус хусусиятларга кўра ушбу материалларнинг тана тўқималарига биологик жиҳатдан мос бўлиши, нуқсон соҳасида суяк тўқимаси репаратив регенерациясини фаоллаштирувчи, махаллий қон айланишини тез тикловчи хусусиятларга эга бўлиши талаб этилади.

Калит сўзлар: одонтоген кисталар, суяк бўшлиқлар нуқсони.

АННОТАЦИЯ

С целью повышения эффективности хирургического лечения кист челюстных костей и профилактики осложнений разработаны методы их заполнения различными композиционными материалами для оптимизации репаративной регенерации в области дефекта костной ткани и предложено их применение. По биохимическим, биофизическим, биомеханическим параметрам и специальным свойствам данные материалы должны быть биологически совместимы с тканями организма, активизировать репаративную регенерацию

костной ткани в зоне дефекта и обладать свойствами, быстро восстанавливающими местное кровообращение.

Ключевые слова: одонтогенные кисты, дефект костной полости.

ABSTRACT

In order to increase the effectiveness of surgical treatment of jaw bone cysts and prevent complications, methods for filling with various composite materials to optimize reparative regeneration in the area of bone defect have been developed and their use has been proposed. According to biochemical, biophysical, biomechanical parameters and special properties, these materials are required to be biologically compatible with body tissues, to activate reparative regeneration of bone tissue in the defect area, and to have properties that quickly restore local blood circulation.

Key words: odontogenic cysts, bone cavity defect.

Одонтоген кисталарни даволаш жарроҳлик стоматологиясида долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Суяк бўшлиқларини тўлдириш учун ушбу соҳага параллел равишда синтетик полимерик материаллардан фойдаланиш кенг тарқалган (остим-100, гидроксиаппатит, гидроксиапол, коллапол, брефост, аллоксеноматериаллар ва бошқалар). Ҳозирда суяк нуқсонларини остеогенетик қайта тиклаш мақсадида қулай шарт-шароитларни яратишда регенерация жараёнларини бошқариш ва бошқаришга имкон берадиган материаллардан фойдаланиш таклиф этилмоқда [3,4,7]. Жағ суяги кисталарини жарроҳлик амалиёти ёрдамида даволаш усулларининг кўплигига қарамасдан етарлича камчиликлар мавжуд. Шулардан жарроҳлик амалиётидан кейинги асоратларнинг мавжудлиги, репаратив регенерация жараёнларининг сустлиги, суяк бўшлиқларини тўлдирувчи материаллар нархининг қимматлиги, организм тўқималарига мос келмаслиги, натижада уларнинг кўчиб кетиши ҳолатлари кузатилмоқда [2,7].

Ксеноген остеопластик материал - A-Oss – тузилишига кўра одам суяк тўқимасига ўхшаш остепластик материал бўлиб, хўкиз суягидан тайёрланган. PRF (platelet-rich fibrin) материал – тромбоцитлар билан бойитилган фибрин. Материал қон ҳужайралари ва ўстирувчи факторларга бой бўлиб, одам қаттиқ ва юмшоқ тўқималарини қайта тикланишини муваффақиятли амалга ошишини таъминлайди.

Мақсад: Тажрибада пастки жағда шакллантирилган нуқсонда A-Oss ва A-Oss+PRF (platelet-rich fibrin) препаратларининг суяк тўқимасидаги репаратив регенерацияси жараёнига таъсирининг морфологик хусусиятларини ўрганиш.

Тадқиқотнинг материал ва усуллари

Тажрибада 30 та шиншилла зотига мансуб бир ойлик қуёнлардан фойдаланилди. Барча қуёнлар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: назорат (n=10) ва тажриба (n=20) гуруҳлари. Тажриба гуруҳи ҳам 2 гуруҳга ажратилди: 2a-

остеопластик материал -A-Oss қўлланилган (n=10) ва 2б- A-Oss+PRF (platelet-rich fibrin) материал қўлланилган (n=10) гуруҳлар. Барча гуруҳдаги ҳайвонлар 7, 14, 21-суткада , 1 ой ва 2 ойда тажрибадан чиқарилди.

Оғриқсизлантиришдан сўнг хайвонлар пастки жағининг пастки қиррасидан бурчак соҳасини айланувчи типик кесим қилинди. Қаватма –қават ўткир, тўмтоқ йўллар билан суяккача ўтилди, суяк ялонғочланди.

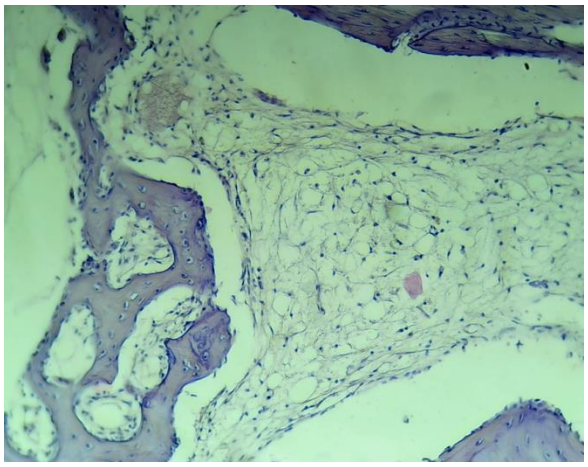
Барча тажриба хайвонларининг пастки жағ суяги бурчак сохасида портатив бормашина (10000 айланиш тезлигида) ёрдамида фиссур ва шарсимон борларда физиологик эритма билан суяк совитилиб турган холатда синиқ чизиғи, суяк дефекти хосил қилинди. 2а тажриба гуруҳи қуёнларининг пастки жағида хосил қилинган дефе__кт сохасига остеопластик материал -A-Oss; 2б тажриба гуруҳи қуёнларининг пастки жағида хосил қилинган дефе__кт сохасига остеопластик материал -A-Oss ва PRF материал қўйилди, дефект сохаси қаватма- қават, герметик равишда тикилди. Назорат гуруҳидаги қуёнларда нуқсон соҳасига остеопластик материал қўйилмаган ҳолатда яралар тикилди. Амалиётдан кейинги даврнинг 7- , 14-, 21-, 30- ва 60 - кунлари қуёнлар тажрибадан чиқарилди.

Морфологик текширув мақсадида нуқсон сохасидан медиал ва дистал йўналишда 1-1,5 см масофада суяк фрагменти кесиб олинди. Олинган материал 10 кун давомида 10% ли формалин эритмасида фиксация қилинди, сўнг оқар сувда 2 сутка давомида ювилди. Азот кислота эритмасида декальцинация қилиниб, бир неча сутка давомида оқар сувда ювилди.

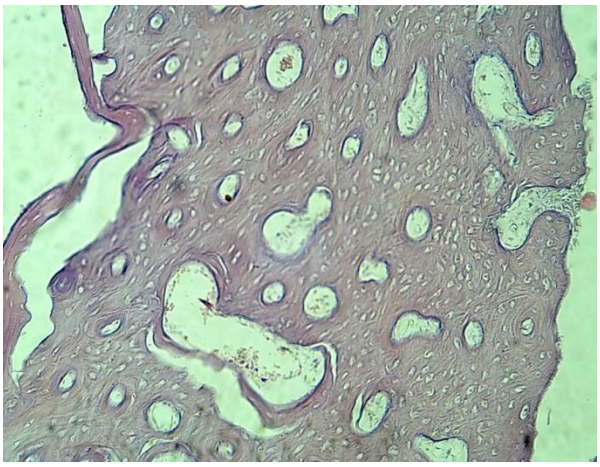
Кейинги босқичда кесмалар дегидратация мақсадида спиртли батареяда концентрацияси ортиб бориши тартибида ўтказилди ва парафин блокларига жойлаштирилди, сўнг 3-5 нм қалинликда чанали микротом ёрдамида кесиб олинди. Кесмалар гематоксилин-эозин бўёғи билан бўялди.

Морфологик текширув натижалари

Тажрибанинг 7-кунида назорат гуруҳи ҳайвонларида пастки жағ суягида сунъий равишда ҳосил бўлган нуқсон соҳасида суяк тўқималарининг репаратив регенерацияси динамикасини морфологик ўрганиш шуни кўрсатдики, нуқсон соҳасидаги қон қуйқаси ўрнида бириктирувчи тўқима ҳужайраларига бой инфильтрат аниқланди.



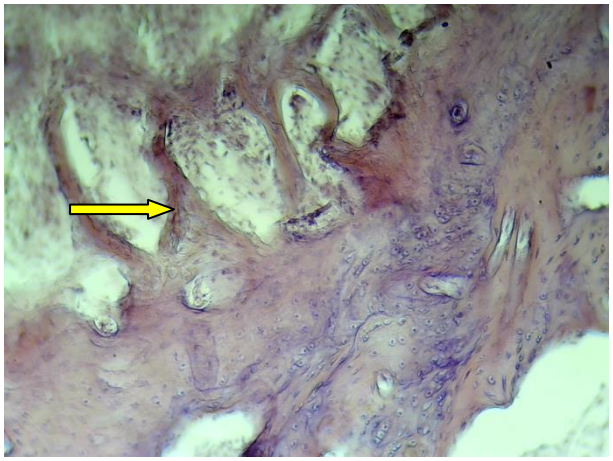
Расм 1. Тажрибадан 7 кундан сўнг (2а гуруҳ). Ҳосил қилинган нуқсон соҳасида ҳужайрали инфильтрат ўрнида бириктирувчи тўқиманинг ҳосил бўлиши. Гематоксилин-эозин. Масш.: х200



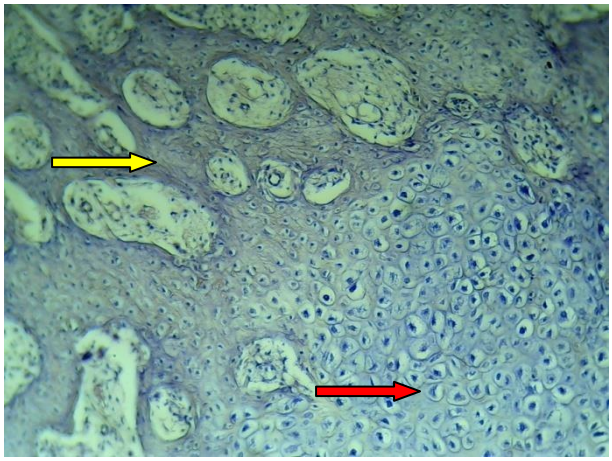
Расм 2. Тажрибадан 7 кундан сўнг (2б гуруҳ). Ҳосил қилинган нуқсон соҳасига ўсиб кираётган қон томирлар. Гематоксилин-эозин. Масш.:х200

Ушбу давр ичида 2а гуруҳ ҳайвонларида инфильтрат ўрнида бириктирувчи тўқима белгилари намоён бўлди (1-расм). 2б гуруҳ ҳайвонларида атроф суяк тўқимадан жароҳат жойига қон томирларнинг жадал ўсиб кириши кузатилди (2-расм). Тажрибанинг 14-кунида ҳайвонларнинг назорат гуруҳида қон лахтаги билан тўлган суяк нуқсони соҳасида тўр шаклида нозик бириктирувчи тўқима пайдо бўлди, фибробластлар толалари ва якка томирлар орасида коллаген жойлашган. Суяк ҳосил бўлиш жараёни кузатилмади. 2а гуруҳ ҳайвонларида, ушбу тадқиқот даврида қон томирлари атрофида остеобластлар билан ўралган бирламчи суяк трабекулалари кузатилди (3-расм). 2б гуруҳ ҳайвонларида суяк атрофидаги бириктирувчи тўқима хондроид тўқима билан алмашиниши кузатилди (4-расм). Хондроген ҳужайралар пролиферациси натижасида тўсинлар қалинлашиб, дағал толали суяк тўқимаси ҳосил бўлди.

Тажрибанинг 21-кунида назорат гуруҳида юпқа суяк тўсинлари аниқланди. Тўсин оралиқлари кенг, бўшлиқларда сийрак бириктирувчи тўқима ва қон томирлар жойлашган. Тўсинлар атрофида остеобластлар жойлашган.

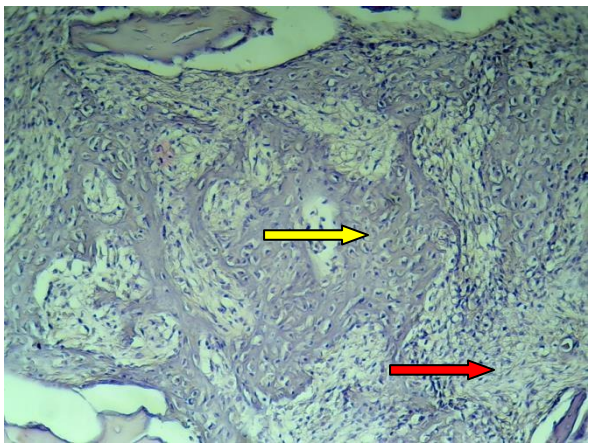


Расм 3. Тажрибадан 14 кундан сўнг (2а гуруҳ). Қон томирлар атрофида ҳосил бўлган дастлабки суяк тўсинлари. Гематоксилин-эозин. Масш.:х200

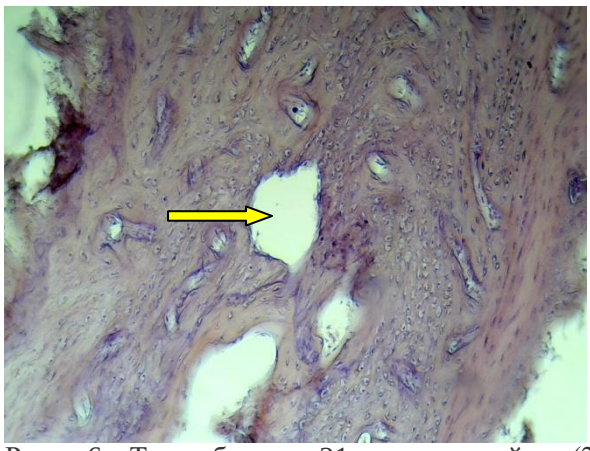


Расм 4. Тажрибадан 14 кундан сўнг (2б гуруҳ). Дағал толали суяк тўқимасининг ҳосил бўлиши (сариқ стрелка). Хондроген ҳужайралар пролиферацияси (қизил стрелка). Гематоксилин-эозин. Масш.:х200

2а тажриба гуруҳида ушбу даврда остеогенез жараёни хондроид тўқима ҳисобига амалга ошаётгани кузатилди (5-расм). Суяк тўсинлари гиалин тоғайи ҳужайраларининг митотик йўл орқали кўпайиши натижасида кенгайган. Улар орасига қўйилган остеопластик материал нисбати камайган. Қон томирлар ва бириктирувчи тўқима нисбати ҳам камлиги аниқланди (6-расм).

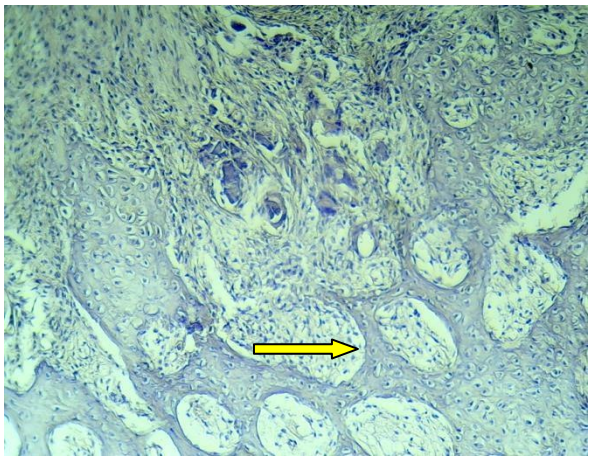


Расм 5. Тажрибанинг 21 кунидан сўнг (2а гуруҳ). Суяк тўсинлари хондроид тўқима ҳужайраларининг пролиферацияси ҳисобига кенгайган (сариқ стрелка). Оралиқ остеопластик модда нисбати камайган (қизил стрелка). Гематоксилин-эозин. Масш.:х200



Расм 6. Тажрибанинг 21 кунидан сўнг (2б гуруҳ). Суяк тўсинлари орасидаги қон томирлар, улар атрофида дастлабки суяк пластинкалар. Гематоксилин-эозин. Масш.:х200

Тажрибанинг 30-кунида ҳайвонлар назорат гуруҳида жароҳат атрофидаги суяк тўқимасидан кириб келган қон томирлар атрофида остеобластлар ҳисобига суякланиш жараёни нозик суяк платинкалари аниқланди.



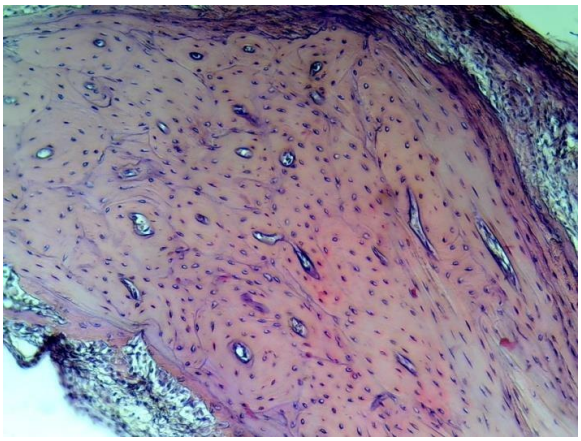
Расм 7. Тажрибанинг 30 куни (2а тажриба гуруҳи). Суяк тўсинлари хондроид модда ҳисобига қалинлашган. Суякланиш оролчалари нисбатининг ошиб бориши. Гематоксилин-эозин. Масш.:х200



Расм 8. Тажрибанинг 30 куни (2б гуруҳ). Шаклланаётган остеонлар. Гематоксилин-эозин. Масш.:х400

Хондроид тўқима нисбати аввалги муддатга нисбатан камайган. 2а тажриба гуруҳида назорат гуруҳида остеопластик материал ўрнида дағал толали суяк тўқимаси аниқланди (7-расм). 2б гуруҳида суяк нуқсони соҳасида қон томирлар атрофида концентрик нозик суяк пластинкаларининг (остеонлар) шаклланиши кузатилди (8-расм). Ушбу ҳолат назорат гуруҳида кузатилмади.

Тажрибадан икки ой ўтгач, назорат гуруҳи ҳайвонларида нуқсон соҳасида шаклланаётган концентрик суяк пластинкалари ва суяк тўсинлари кузатилди. Суяк тўсинларининг нисбати тажриба гуруҳига нисбатан кўпроқ. Бу дағал толали суяк тўқимасининг пластинкасимон нозик суяк тўқимасига айланиш жараёнининг давом этишидан далолат беради. Тажрибанинг ушбу муддатида 2а ва 2б тажриба гуруҳларида қўлланилган A-Oss ва A-Oss+PRF материал ўрнида дағал толали суяк тўқимасининг пастки жағ суягига хос бўлган пластинкасимон суяк тўқимасига ўтиши якунланганлиги кузатилди. Трансплантация соҳаси суяк тўқимаси билан бирлашган, аввалги нуқсон чегаралари йўқолиб кетганлиги аниқланди (9-расм).



Расм 9. Тажрибанинг 60 куни (2а гуруҳи). Тўлиқ шаклланган пластинкасимон суяк тўқимаси. Гематоксилин-эозин. Масш.:х200

Хулоса

Шундай қилиб, пастки жағ суяги тўқимасида сунъий равишда ҳосил қилинган нуқсонда тажрибада 2а (А-Oss) ва 2б (А-Oss+PRF) гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан суяк тўқималарининг регенерация жараёни хондроид тўқима пролиферацияси, қон томирларининг жадаллик билан нормал суяк тўқимасидан кириб келиши ҳисобига амалга ошганлиги аниқланди. А-Oss остеопластик материалнинг ғалвирсимон тузилиши, гидрофиллиги, юзасининг нотекислиги, таркибида коллаген борлиги, ҳажми ва мустаҳкамлигининг доимийлиги остеогенез жараёнини тезлаштирди. А-Oss остеобластларни фаоллаштириб, уларни суяк трабекулалари юзасига жадаллик билан бирикишини таъминлади, бу эса концентрик суяк пластинкаларини шакллантиришни тезлаштирди. А-Oss остеопластик материалнинг бундай хусусиятлари қисқа вақт ичида нуқсонни тўлиқ тикланишига имкон берди деб хулоса қилиш мумкин.

А-Oss ни PRF материал билан биргаликда қўлланилиши репаратив регенерация жараёнини янада тезлаштирди. PRF материали қон томирларни суяк усти пардасидан киришини ва суяк тўқимасида ўсишини тезлаштирди. Бу ҳолат нуқсон соҳасида моддалар алмашинувини жадаллашувига ва пластинкасимон суяк тўқимасининг ҳосил бўлишига олиб келди деган хулоса қилиш мумкин.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. Байтус Н.А. Синтетические остеопластические препараты на основе гидроксиапатита в стоматологии / Н.А. Байтус // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - Т. 13, № 3. - С.29-34.

2. Бычков А.И. Использование нового остеопластического материала в условиях хронического воспалительного процесса в области верхней и нижней челюстей / А.И. Бычков, А.С. Иванов // DentalForum. - 2011. - № 3. - С. 31-32.

3. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Боз И.Я. и др. Тканеинженерный эквивалент кости: методологические основы создания и биологические свойства. //Гены и клетки. -2011.-Том 4, вып.1.-С.62-67.

4. *Дусмухамедова А.Ф., Дусмухамедов Д.М., Хаджиметов А.А., Юлдашев А.А. Роль гнатических форм аномалий окклюзии зубных рядов на развитие состояние гипоксии //Журнал биомедицины и практики ISSN 2181-9300 Doi journal 10.26739/2181-9300 № 1 (2020), Ташкент.-2020. –С.40-45.*

5. *Зайдман А.М., Иванова Н.А., Косарева О.С., Сухих А.В., Корель А.В. Регенерация костной ткани нижней челюсти методом тканевой инженерии // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.*

6. *Использование остеопластических материалов для оптимизации заживления лунки после удаления// Икрамова Г.А, Ярмуҳамедов Б.Х. Монография Ташкент-2017 С. 30-35*

7. *Лекишвили М.В. Свойства остеопластических материалов, импрегнированных сульфатированными гликозаминогликанами / М.В. Лекишвили, М.Г. Васильев // Трансплантология. - 2013. - № 1. - С. 10-17.*

8. *Dusmukhamedov D. M., Yuldashev A. A., Khakimova Z. K. General dental status in patients with gnatic forms of occlusion anomaly //Российская наука в современном мире. – 2020. – С. 30-31.*

9. *Makhmudjanovich D. D. et al. Characteristics of morphometric parameters of the maxillo-facial region of patients with gnatic forms of occlusion abnormalities //European science review. – 2019. – Т. 2. – №. 1-2. – С. 95-99.*

УДК:616.33-006.6-08+616-073.75

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Баймаков С.Р. [1], Адилходжаев А.А.[1,2], Хуснуддинов Н.З[3]., Рисбоев Р.С.[1].
[1] Ташкентский Государственный медицинский университет
[2] Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии
[3]Международный Университет «Кимё» в Ташкенте

NOT SURGICAL ASPECTS OF THE TREATMENT OF METASTATIC GASTRIC CANCER

Baymakov S.R. [1], Adilkhodjaev A.A. [1,2], Khusnuddinov N.Z. [3,] Risboyev R.S. [1]
[1] Tashkent State Medical University.
[2] Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology
[3]«Kimyo» International University in Tashkent

METASTATIK ME'DA SARATONINI DAVOLASH NOJARROHLIK ASPEKTLARI

Baymakov S.R. [1], Adilxodjaev A.A. [1,2], Xusnuddinov N.Z. [3], Risboyev R.S. [1]
[1]Toshkent davlat tibbiyot universiteti
[2] Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy markazi
[3]Toshkent shahridagi «Kimyo» xalqaro universiteti

АННОТАЦИЯ

Хирургический метод является основным способом лечения при практически всех разновидностях злокачественных новообразований желудка. Для пациентов, которые не могут пройти радикальную резекцию или с метастатическим заболеванием, рекомендуется комплексное лечение, основанное на системной противоопухолевой терапии, такой как паллиативная хирургия, лучевая терапия, радиочастотная абляция (РЧА), внутрибрюшинная перфузия и артериальная эмболизация, поскольку они могут помочь продлить выживаемость и улучшить качество жизни. Такие случаи должны обсуждаться в междисциплинарной комиссии для оптимальной персонализированной стратегии лечения.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, радиотерапия, *химиолучевая* терапия.

ABSTRACT

Surgery is the primary treatment for virtually all types of gastric malignancies. For patients who are unable to undergo radical resection or who have metastatic disease,

complex treatment is recommended, based on systemic antitumor therapy such as palliative surgery, radiation therapy, radiofrequency ablation (RFA), intraperitoneal perfusion and arterial embolization, as they can help prolong survival and improve quality of life. Such cases should be discussed in a multidisciplinary committee for an optimal personalized treatment strategy.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiation therapy.

ANNOTATSIYA

Jarrohlik oshqozon saratonining deyarli barcha turlarini davolashning asosiy usuli hisoblanadi. Radikal rezektsiya o'tkaza olmaydigan yoki metastatik kasalligi bo'lgan bemorlar uchun palliativ jarrohlik, radiatsiya terapiyasi, radiochastota ablasyonu (RFA) kabi tizimli antitumor terapiyasiga asoslangan kompleks davolash tavsiya etiladi. Intraperitoneal perfuziya va arterial embolizatsiya tavsiya etiladi, chunki ular omon qolishni uzaytirishga va hayot sifatini yaxshilashga yordam beradi. Bunday holatlar optimal, shaxsiylashtirilgan davolash strategiyasini aniqlash uchun multidisipliner qo'mitada muhokama qilinishi kerak.

Kalit so'zlar: oshqozon saratoni, kimyoterapiya, radiatsiya terapiyasi, kimyoterapiya.

На сегодняшний день, при метастатическом поражении желудка, необходимость хирургического лечения отпадает, применение химиолучевой терапии может привести к улучшению общей выживаемости пациентом.

Так, комбинированная химиотерапия рекомендуется, поскольку она была связана с частотой ответа 30%-54% и медианой ОВ (mOS) 8-13 месяцев [1]. Для тех, кто не может переносить комбинированную химиотерапию, можно рассмотреть химиотерапию с одним препаратом, например, монотерапия 5-фторурацилом.

Лучевая терапия может значительно облегчить некоторые клинические симптомы РЖ в поздней стадии, такие как кровоизлияние, сильная боль при раке, дисфагия и обструкция, и может улучшить общее состояние и качество жизни пациентов [2, 3, 4].

Паллиативная лучевая терапия может быть рассмотрена для пациентов пожилого возраста, с прогрессирующим заболеванием, снижением сердечно-легочных функций, множественными основными заболеваниями и трудностями в поддержании хирургического вмешательства.

Трехмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT) и интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT) рекомендуются, поскольку соответствующие исследования показали, что по сравнению с обычной двумерной лучевой терапией 3D-CRT или IMRT были превосходны в нацеливании на область распределения дозы и защите нормальной ткани органа, особенно в желудочно-

кишечном тракте, печени и почках, от неблагоприятных событий от облучения [5, 6].

В настоящее время основные препараты для лечения рака желудка в Китае состоят из химиотерапии, таргетной терапии и ингибиторов иммунных контрольных точек. Для химиотерапии существует достаточно научно обоснованных доказательств и опыта в клинической практике, чтобы поддержать их использование.

Что касается таргетной терапии, то, хотя были проведены обширные исследования по ее использованию при РЖ, только несколько таргетных препаратов получили одобрение для клинической практики, то есть анти-HER2 препараты, такие как трастузумаб и антиангиогенные препараты пути, такие как апатиниб.

Что касается иммунотерапии, то, несмотря на прорывы в исследованиях, касающихся антител к PD-1, иммунотерапия одним препаратом не была удовлетворительно эффективной.

В связи с неоднородностью РЖ, осложненной микроокружением опухоли, несогласованными эпидемиологическими характеристиками больных раком желудка на Востоке и Западе, различиями в клинико-патологических характеристиках и широким выбором лекарств, подходящих пациентов следует поощрять к участию в соответствующих клинических испытаниях.

Общий прогноз прогрессирующего РЖ неблагоприятный. Традиционные химиотерапевтические препараты остаются одними из последних доступных методов лечения, основанных на фактических данных, поскольку выбор целевых препаратов остается ограниченным, а эффективность иммунотерапии сама по себе не является удовлетворительной. Таким образом, учитывая гетерогенность рака желудка, этим пациентам предлагается участвовать в клинических испытаниях для развития прецизионной медицины.

Фторпиримидин, платина и таксаны являются основными терапевтическими препаратами для лечения РЖ на поздней стадии. Обычно схемы первой линии основаны на фторпиримидине в сочетании с платиной и / или таксанами, чтобы составить режим с двумя или тремя препаратами [1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

В Китае рекомендуется двухлекарственная терапия, состоящая из фторпиримидина и платины, и оксалиплатин предпочтительнее платины, основываясь на китайских реальных данных и лучше наблюдаемой переносимости [9, 13].

В III фазе клинического исследования SOX-GC [13], сравнивалась эффективность SOX и SP в качестве лечения первой линии при диффузной или смешанной прогрессирующей аденокарциноме желудка/EGJ. Результаты показали, что по сравнению с режимом SP, режим SOX был связан с определенной степенью повышения эффективности, выживаемости и

толерантности. Кроме того, частота побочных эффектов степени ≥3, таких как нейтропения, анемия, тошнота, рвота, тошнота, рвота, анорексия (за исключением нейросенсорной токсичности), была значительно ниже в группе SOX, чем в группе SP. Поэтому режим SOX рекомендуется в качестве первого выбора лечения рака желудка некишечного типа.

Паклитаксел в сочетании с фторурацилом показал достаточную эффективность и безопасность в клинических исследованиях и на практике [10].

Хотя схема DCF из трех препаратов достигла своей конечной точки в фазе III клинических испытаний, ее высокая токсичность ограничивает ее клиническое применение [11].

Модифицированный доцетаксел плюс цисплатин плюс 5-фторурацил (mDCF) [12] и схемы паклитаксела плюс FOLFOX (POF) [16] было показано, что они более эффективны и переносимы, чем схемы приема двух препаратов в рандомизированных испытаниях.

Тем не менее, исследование фазы III показало, что добавление доцетаксела к цисплатину и S-1 не улучшило ОВ при химиотерапии - наивном, неоперабельном или рецидивирующем РЖ [17].

Исследование фазы II показало, что эффективность и выживаемость доцетаксела плюс оксалиплатин плюс 5- фторурацил (TEF) превосходят схемы доцетаксела плюс оксалиплатин (TE) или доцетаксел плюс оксалиплатин плюс капецитабин (TEX) [18].

Выбор схемы химиотерапии должен основываться на возрасте пациента, физическом состоянии, сопутствующих заболеваниях, предыдущем лечении, готовности пациента, экономическом статусе, возможной предвзятости клинической практики и доступности лекарств.

Нет достаточных доказательств для рекомендации химиотерапевтических препаратов, основанных на прогнозировании химиотерапевтического ответа в соответствии с классификацией Лорена, молекулярной классификацией, тестом на восприимчивость к лекарственным средствам in vitro, моделью трансплантации ксенотрансплантата, метаболизмом ксенобиотиков или метаболомикой.

Пациентам с подозрением на фторпиримидин-ассоциированные метаболические нарушения рекомендуется пройти тест на дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (DPD) [19], а те, у кого подозревают иринотекан-ассоциированные метаболические нарушения, могут пройти тестирование полиморфизма гена UGT1A1 [20].

Стандартное лечение рака желудка на поздней стадии обычно длится 4-6 месяцев, и эти пациенты должны регулярно наблюдаться после контроля заболевания. Рандомизированное контролируемое исследование III фазы показало, что химиотерапия первой линии с паклитакселом плюс терапией капецитабином с последующим капецитабином для поддержания (PACX) не была связана с

улучшением медианы выживаемости без прогрессирования (mPFS) и mOS по сравнению с режимом XP, но значительно улучшила качество жизни и уменьшила нежелательные явления, связанные с лечением [10].

Исследования показали, что схемы с двумя препаратами были лучше, чем схемы с одним препаратом для пожилых или ослабленных пациентов [21, 22].

В исследовании GO2 [15], пожилым или ослабленным пациентам случайным образом распределяли следующие три уровня дозы: A: оксалиплатин 130 мг/м2 + капецитабин 625 мг/м2 (два раза в день по 1-21 дней, каждые 3 недели); B: 80% дозировка уровня A; C: 60% дозировка уровня A. Результаты показали, что по сравнению с дозой уровня A и B пациенты с дозой уровня C не только имели не-худшие результаты с точки зрения PFS, но и имели лучшие общие результаты лечения (общая терапевтическая эффективность, токсичность и качество жизни).

В настоящее время результаты исследований химиотерапии второй линии, сравнивающих эффективность лечения одним препаратом, показали, что для пациентов с показателем эффективности Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS) 0-1 химиотерапия двумя препаратами была безопасной и была связана с лучшим контролем опухоли, хотя размер исследуемой когорты был относительно небольшим [23, 24].

Поэтому для пациентов с хорошим физическим состоянием, после полного взвешивания плюсов и минусов лечения, может быть рассмотрена комбинированная химиотерапия.

Японское клиническое исследование CLASS02 фазы III показало, что еженедельный паклитаксел, связанный с наночастицами альбумина (nab-paclitaxel), не уступает недельному паклитакселу на основе растворителей с точки зрения OB [25]. Нейтропения и потеря аппетита чаще встречались в группе наб-паклитаксела, но частота гиперчувствительности была ниже.

Клинические исследования, касающиеся лечения третьей линии рака желудка в поздней стадии, хотя и состояли из ограниченного числа пациентов, не обнаружили значительной пользы от химиотерапии в этой группе пациентов. Риски и преимущества лечения должны быть тщательно взвешены в зависимости от физического состояния пациентов, основных заболеваний, симптомов, связанных с опухолью, и риска осложнений.

Исследование ToGA [26] показали, что, по сравнению с монохимиотерапией, трастузумаб в сочетании с химиотерапией первой линии был связан с улучшением эффективности и выживаемости у пациентов с HER2-сверхэкспрессированным поздним РЖ. Ряд клинических исследований фазы II оценивал комбинацию трастузумаба и других схем химиотерапии, демонстрируя хорошую эффективность и безопасность [27, 28].

Исследование EVIDENCE [29] было организовано для оценки эффективности, безопасности, режима лечения и клинических результатов

трастузумаба у китайских HER2-положительных пациентов с метастатическим раком желудка. Его результаты показали, что, по сравнению с химиотерапией, трастузумаб был связан с улучшением ОВ и PFS у китайских пациентов с метастатическим РЖ HER2 +, хорошо переносился и был эффективен в сочетании с рядом других методов лечения в реальных условиях.

В случае комбинированной химиотерапии с использованием схемы XELOX наилучшую эффективность трастузумаба продемонстрировала ОВ 34,6 месяца [30].

Для HER2-положительных пациентов с раком желудка поздней стадии без предварительного применения трастузумаба паклитаксел в сочетании с трастузумабом был признан эффективным и безопасным в китайском клиническом исследовании фазы II [27].

Тем не менее, после неудачи с трастузумабом, недавние данные клинических испытаний фазы II и ретроспективных анализов показали различное значение для применения трастузумаба поперечной линии, и требуется больше доказательств [27].

В 2020 году «Китайский экспертный консенсус по аналогам лекарств» одобрил клиническую замену аналогов лекарств. В августе 2020 года Национальное управление медицинских изделий (NMPA) Китая одобрило показания к применению трастузумаба аналога HLX02 для HER2-положительного рака молочной железы и комбинации капецитабина/5-FU и цисплатина для недавно диагностированного, метастатического, HER2-положительного рака желудка.

Нет положительного ответа от других HER2-таргетных препаратов, включая пертузумаб (анти-HER2 mAb, исследование JACOB) [31], лапатиниб (ингибитор тирозинкиназы с малыми молекулами; ЛОГИКА и исследование TyTAN) [32, 33], и конъюгат антитела-лекарство (ADC) TDM-1 (лекарственно-связанный анти-HER2 mAb) [34], в качестве второй линии лечения метастатического рака желудка во II фазе клинического исследования не наблюдалось. Использование АЦП, нацеленных на HER2, остается многообещающим.

Рамуцирумаб (анти-VEGFR2 mAb) и апатиниб мезилат (ингибитор маломолекулярной тирозинкиназы VEGFR2) являются распространенными антиангиогенными препаратами для пациентов с раком желудка на поздней стадии.

Для метастатической аденокарциномы желудка / EGJ, которая прогрессировала после химиотерапии на основе платины первой линии и / или фторурацила, исследование REGARD [35] показали, что монотерапия рамуцирумабом, по сравнению с плацебо, в качестве лечения второй линии может продлить mOS (5,2 против 3,8 месяцев, P = 0,047).

Исследование RAINBOW [36] показали, что по сравнению с только паклитакселом рамуцирумаб второй линии в сочетании с паклитакселом может продлевать mOS (9,63 против 7,36 месяцев, P = 0,0169) и иметь терпимые побочные реакции, что привело к одобрению рамуцирумаба отдельно или в сочетании с паклитакселом FDA США в качестве лечения второй линии для рака желудка на поздней стадии. III фаза клинического исследования [37], в который были включены 273 пациента, у которых была неудача лечения после использования химиотерапевтических схем второй линии / последующих линий, показали, что апатиниб по сравнению с плацебо может продлить mPFS (2,6 против 1,8 месяца, P < 0,001) и увеличить уровень контроля заболевания (42,05% против 8,79%, P < 0,001).

Апатиниб мезилат одобрен для третьей или более высокой линии лечения у пациентов с прогрессирующей аденокарциномой желудка или EGJ. Экспертный комитет по управлению безопасностью противоопухолевых препаратов CSCO предлагает использовать руководящие принципы «Экспертный консенсус по клиническому применению апатиниба мезилата» для оказания помощи клиницистам в отношении применения и безопасности апатиниба [38].

По результатам проспективных клинических исследований ингибиторы иммунных контрольных точек были одобрены для лечения рака желудка третьей линии во всем мире.

Что касается лечения азиатских популяций, результаты исследования ATTRACTION-2 [39] показали, что риск смерти у пациентов с рецидивирующей или метастатической желудочной или EGJ аденокарциномой при лечении ниволумабом в качестве лечения третьей линии был значительно ниже, чем у плацебо.

Показатели однолетних ОВ двух групп составили 26,2% и 10,9% соответственно.

В 2020 году обновленные 3-летние данные наблюдения в ASCO-GI показали сохраняющиеся преимущества выживаемости для пациентов, получавших ниволумабную группу [40].

В марте 2020 года NMPA Китая одобрила использование ниволумаба для пациентов с прогрессирующей или рецидивирующей аденокарциномой желудка / EGJ, которые получили две или более схем системного лечения.

Результаты исследования KEYNOTE-059 [41] показали, что пембролизумаб в качестве лечения третьей линии для рецидивирующей или метастатической аденокарциномы рака желудка / EGJ с PD-L1 CPS ≥ 1 имел ОВ 6 месяцев и общую частоту ответа (ORR) 12%.

В настоящее время использование антител PD-1 в китайских клинических исследованиях распространенного рака желудка, которые потерпели неудачу при

стандартной химиотерапии, продемонстрировало ORR 10%-20% и контролируемую безопасность.

Для лечения второй линии с использованием иммунотерапии при раке желудка клиническое испытание, в котором были включены 11 типов злокачественных опухолей dMMR / MSI-H, включая рак желудка, который не прошел традиционное лечение, показало, что лечение пембролизумабом может быть полезным и было связано с ORR 53% и CR 21% [42].

Результаты исследования KEYNOTE-061 [43] показали, что по сравнению с паклитакселом, лечение второй линии пембролизумабом не приводило к значительному продлению ОВ пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1, хотя последующий анализ показал, что показатели TMB и PD-L1 CPS были связаны с пользой пембролизумаба, но пембролизумаб имел лучший профиль безопасности, чем паклитаксел.

Статус иммунодепрессантов при лечении рака желудка на поздней стадии не подтвержден, и не рекомендуется использовать иммунодепрессанты отдельно или в комбинации в обычной практике. Пациентам рекомендуется участвовать в соответствующих клинических исследованиях.

Стратегия иммунотерапии РЖ включает PD-1 мАб или комбинацию с химиотерапией. Для комбинированной терапии существует три рандомизированных контролируемых исследования III фазы, в которых сравнивали PD-1 мАб в сочетании с химиотерапией или химиотерапией в одиночку.

Результаты клинического исследования III фазы KEYNOTE-062 [4] показали, что для пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 пембролизумаб в сочетании с химиотерапией (капецитабин или 5-фторурацил + цисплатин) не был связан со значительным улучшением ОС по сравнению с химиотерапией в одиночку.

Исследование CheckMate-649 [45] показали, что для пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 mOS комбинированной химиотерапии ниволумабом (FOLFOX или XELOX) была длиннее, чем у одной химиотерапии (mOS: 14,4 против 11,1 месяца, отношение рисков (HR) = 0,71, P < 0,0001); значительное преимущество выживаемости также наблюдалось во вторичной группе конечных точек, которая состояла из ОВ у всех рандомизированных пациентов и пациентов с PD-L1 CPS 1 или выше. Кроме того, комбинированная терапия продемонстрировала пользу PFS у пациентов с CPS ≥ 1 и у всех рандомизированных пациентов, а также статистическую значимость у пациентов с CPS ≥5 (mPFS = 7,7 против 6,0 месяцев, HR = 0,68, P < 0,0001). Таким образом, ниволумаб в сочетании с FOLFOX/XELOX рекомендуется при поздней стадии рака желудка с PD-L1 CPS ≥ 5.

Клиническое исследование ATTRACTION-4 [46], в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании фазы II/III оценивали эффективность и безопасность применения ниволумаба плюс химиотерапия

(SOX/XELOX) по сравнению с химиотерапией в качестве лечения первой линии у пациентов с HER2-отрицательным, прогрессирующим или рецидивирующим раком желудка/EGJ. Результаты исследования показали, что mPFS группы ниволумаб плюс химиотерапия значительно превосходила химиотерапию (10,5 против 8,3 месяцев, ОР = 0,68, P = 0,0007). Кроме того, ORR и продолжительность ответа (DoR) группы ниволумаба плюс химиотерапия были значительно выше, чем у группы химиотерапии (ORR, 57,5% против 47,8%, P = 0,0088). Однако следует отметить, что mOS двух групп был схожим (17,45 против 17,15 месяцев, HR = 0,90), а в отношении этнической принадлежности только ~5% участников были из Тайваня, Китай. Для пациентов с неизвестным статусом PD-L1 традиционная терапия в сочетании с PD-1 mAb не рекомендуется.

Для первой линии использования одной лекарственной иммунотерапии при раке желудка исследование KEYNOTE-059 показало, что у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 пембролизумаб был связан с ОРР 26%, DCR 36%, mPFS 3,3 месяца и mOS 20,7 месяцев [41].

Исследование III фазы KEYNOTE-062 показало, что у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 ОВ пембролизумаба не уступала химиотерапии (10,6 против 11,1 месяца), но наблюдалось пересечение их кривых выживаемости, и риск прогрессирования следует учитывать [44].

Было предложено, чтобы пембролизумаб рассматривался только у пациентов с противопоказаниями к химиотерапии или отказавшихся от химиотерапии, и должен быть осуществлен тщательный мониторинг их состояния работоспособности и функции питания. В подгруппе MSI-H ORR группы пембролизумаба составлял 57,1% (по сравнению с химиотерапией 36,8%), а mOS не был достигнут (NR) в обоих рукавах пембролизумаба; для сравнения, пембролизумаб по сравнению с химиотерапией, mOS составлял NR (95% ДИ, 10,7 месяца-NR) против 8,5 месяцев (95% ДИ, 5,3-20,8 месяца), соответственно, а mOS представляла собой NR (95% ДИ, 3,6 месяца-NR) с пембролизумабом плюс химиотерапией по сравнению с 8,5 месяцами (95% ДИ, 5,3-20,8 месяца) при химиотерапии.

Кроме того, анализ азиатских подгрупп показал, что монотерапия пембролизумабом была связана с превосходными преимуществами выживаемости, чем химиотерапия, с ОВ 22,7 против 13,8 для пациентов с CPS ≥1 и 28,5 против 14,8 для пациентов с CPS <1. В связи с отсутствием достаточных данных о риске чрезмерного прогрессирования монотерапией пембролизумабом, применение одной лекарственной иммунотерапии первой линии не рекомендуется пациентам с PD-L1 CPS ≥1, но может быть рассмотрено при наличии противопоказаний к химиотерапии. Для пациентов с MSI-H монотерапия пембролизумабом показала очевидную пользу для выживания по сравнению с

одной только химиотерапией, и, таким образом, только химиотерапия не рекомендуется в этой группе пациентов.

В настоящее время dMMR/MSI-H признан предиктором эффективности иммунотерапии при раке желудка [42]. FDA США одобрило пембролизумаб и ниволумаб в качестве лечения второй или третьей линии для всех пациентов с солидными опухолями с MSI-H или dMMR.

Помимо вышеуказанных клинических исследований, в которых оценка PD-L1 CPS использовалась в качестве критерия скрининга, результаты исследования KEYNOTE-061 [43] показали, что для пациентов с PD-L1 CPS ≥1, 5 и 10, по сравнению с только паклитакселом, пембролизумаб ассоциировался с расширенной ОВ 0,8, 1,9 и 2,4 месяца соответственно, показывая связь между оценкой PD-L1 CPS и ответом на лечение, что также было подтверждено в исследовании CheckMate649 [164].

Исследование KEYNOTE-061 [43] также показало, что у пациентов с высоким TMB пембролизумаб был связан с более высокими ORR, PFS и OS, чем паклитаксел. В китайском исследовании фазы II с использованием торипалимаба для лечения рефрактерного рака желудка ORR (33,3% против 7,1%, P = 0,017) и OS (14,6 против 4,0 месяцев, P = 0,038) пациентов с высоким TMB (≥ 12 muts / Mb) также оказались значительно лучше, чем у пациентов с низким TMB (<12 muts / Mb) [47].

В проспективном клиническом исследовании II фазы из Кореи [48], в который был включен 61 пациент с метастатическим раком желудка, получавших пембролизумаб в качестве спасительного лечения, у пациентов с MSI-H или EBV-положительными опухолями наблюдались драматические ответы на пембролизумаб (ORR 85,7% при метастатическом раке желудка MSI-H и ORR 100% при ВЭБ-положительном метастатическом раке желудка).

Таким образом, позитивность ВЭБ при раке желудка может быть связана с положительным ответом на терапию антителами PD-1. Тем не менее, два обсервационных исследования в китайской популяции показали, что эффективная частота пациентов с ВЭБ-положительным раком желудка, получавших иммунодепрессанты, составляла 33,3% [49, 50].

Поэтому вопрос о том, может ли ВЭБ-инфекция быть использована в качестве ключевого маркера для иммунотерапии, все еще должен быть подтвержден в проспективных исследованиях.

Несколько исследований фазы II показали, что комбинированная терапия с использованием анти-HER2 препаратов в сочетании с антителом PD-1 или антиангиогенным ингибитором в сочетании с антителом PD-1 может быть потенциальной стратегией лечения у HER2-положительных пациентов с раком желудка; т.е. пембролизумаб плюс трастузумаб в комбинации с XELOX для лечения первой линии рака желудка поздней стадии (NCT0365326, CTR20182551)

[51], и камрелизумаб в сочетании с XELOX с последующим камрелизумабом и апатинибом в качестве терапии первой линии для прогрессирующего или метастатического рака желудка или гастроэзофагеального соединения [52].

Такие схемы в настоящее время все еще исследуются на стадии III клинических испытаний (NCT03813784, CTR20200660) и не рекомендуются для обычной клинической практики.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Ma, X., et al., Clinicopathological Characteristics and Prognoses of Elderly Gastric Cancer Patients after R0 Resection: A Multicenter Study in China. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2018. 37(1): p. 81-91.*
2. *Palaj, J., et al., The role of subtotal and total gastrectomy in the treatment of gastric cancer. Neoplasma, 2021. 68(3): p. 621-625.*
3. *Otsuka, R., et al., Subtotal versus total gastrectomy for remnant gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Langenbecks Arch Surg, 2021. 406(5): p. 1379-1385.*
4. *Lee, S.H., et al., Risk Factors and Clinical Outcomes of Non-Curative Resection in Patients with Early Gastric Cancer Treated with Endoscopic Submucosal Dissection: A Retrospective Multicenter Study in Korea. Clin Endosc, 2020. 53(2): p. 196-205.*
5. *Banks, M., et al., British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. Gut, 2019. 68(9): p. 1545-1575.*
6. *Japanese Gastric Cancer, A., Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer, 2017. 20(1): p. 1-19.*
7. *Sasako, M., et al., Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2006. 7(8): p. 644-51.*
8. *Ajani, J.A., et al., Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2022. 20(2): p. 167-192.*
9. *Kota, I., et al., Oncologic feasibility of D1+ gastrectomy for patients with cT1N1, cT2N0-1, or cT3N0 gastric cancer. Eur J Surg Oncol, 2021. 47(2): p. 456-462.*
10. *Chittawadagi, B., et al., Laparoscopic D2 gastrectomy in advanced gastric cancer: Postoperative outcomes and long-term survival analysis. Asian J Endosc Surg, 2021. 14(4): p. 707-716.*
11. *Biondi, A., et al., Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? Eur J Surg Oncol, 2015. 41(6): p. 779-86.*
12. *Ji, J., et al., Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: a randomized phase III trial (RESOLVE trial). Annals of Oncology, 2019. 30: p. v877.*
13. *Liang, Y.X., et al., [Significance of No.14v lymph node dissection for advanced gastric cancer undergoing D2 lymphadenectomy]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2013. 16(7): p. 632-6.*
14. *Eom, B.W., et al., Improved survival after adding dissection of the superior mesenteric vein lymph node (14v) to standard D2 gastrectomy for advanced distal gastric cancer. Surgery, 2014. 155(3): p. 408-16.*
15. *Shen, D.F., et al., Dissection of No. 13 lymph node in radical gastrectomy for gastric carcinoma. World J Gastroenterol, 2008. 14(6): p. 936-8.*
16. *Eom, B.W., et al., Is there any role of additional retropancreatic lymph node dissection on D2 gastrectomy for advanced gastric cancer? Ann Surg Oncol, 2013. 20(8): p. 2669-75.*
17. *Eto, K., et al., Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications. Gastric Cancer, 2018. 21(4): p. 703-709.*
18. *Sasako, M., et al., D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med, 2008. 359(5): p. 453-62.*

19. Kitano, S., et al., Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc, 1994. 4(2): p. 146-8.

20. Nagai, Y., et al., Laparoscope-assisted Billroth I gastrectomy. Surg Laparosc Endosc, 1995. 5(4): p. 281-7.

21. Asao, T., et al., Laparoscopically assisted total or distal gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer. Br J Surg, 2001. 88(1): p. 128-32.

22. Ibanez Aguirre, F.J., et al., Laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Long-term results. Rev Esp Enferm Dig, 2006. 98(7): p. 491-500.

23. Azagra, J.S., et al., Long-term results of laparoscopic extended surgery in advanced gastric cancer: a series of 101 patients. Hepatogastroenterology, 2006. 53(68): p. 304-8.

24. Ibanez, F.J., et al., [Laparoscopic surgery of gastric cancer]. An Sist Sanit Navar, 2005. 28 Suppl 3: p. 21-31.

25. Lee, W.J., et al., Totally laparoscopic radical BII gastrectomy for the treatment of gastric cancer: a comparison with open surgery. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2008. 18(4): p. 369-74.

26. Lerner, B.A., et al., Simplified and more sensitive criteria for identifying individuals with pathogenic CDH1 variants. J Med Genet, 2022.

27. Тилляшайхов, М. Н., Адилходжаев, А. А., Худояров, С. С., Рахимов, О. А., Бойко, Е. В., Хасанов, Ш. Т., ... & Отабоев, А. Х. Первый опыт лапароскопической гастрэктомии с d2 лимфодиссекцией. ўзбекистон хирургияси, 91.

28. Parisi, A., et al., Current status of minimally invasive surgery for gastric cancer: A literature review to highlight studies limits. Int J Surg, 2015. 17: p. 34-40.

29. Katai, H., et al., Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020. 5(2): p. 142-151.

30. Kim, H.H., et al., Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2019. 5(4): p. 506-513.

31. Hyung, W.J., et al., A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03. Gastric Cancer, 2019. 22(1): p. 214-222.

32. Katai, H., et al., Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. Gastric Cancer, 2019. 22(5): p. 999-1008.

33. Liu, F., et al., Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer: The CLASS02 Multicenter Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2020. 6(10): p. 1590-1597.

34. Yu, J., et al., Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial. JAMA, 2019. 321(20): p. 1983-1992.

35. Hyung, W.J., et al., Long-Term Outcomes of Laparoscopic Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: The KLASS-02-RCT Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol, 2020. 38(28): p. 3304-3313.

36. Li, Z., et al., Assessment of Laparoscopic Distal Gastrectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2019. 154(12): p. 1093-1101.

37. Chen, Q.Y., et al., Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 2020. 155(4): p. 300-311.

38. Liu, F.L., et al., [Da Vinci robot-assisted gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: a case series of 9 patients]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2010. 13(5): p. 327-9.

39. Hashizume, M. and K. Sugimachi, Robot-assisted gastric surgery. Surg Clin North Am, 2003. 83(6): p. 1429-44.

40. Shin, H.J., et al., Long-term Comparison of Robotic and Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score-weighted Analysis of 2084 Consecutive Patients. Ann Surg, 2021. 274(1): p. 128-137.

41. Lu, J., et al., Assessment of Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg, 2021. 273(5): p. 858-867.

42. Yanai, Y., et al., Endoscopic resection for gastrointestinal tumors (esophageal, gastric, colorectal tumors): Japanese standard and future prospects. Glob Health Med, 2021. 3(6): p. 365-370.

43. Ortega Lobete, O., R. Diaz Ruiz, and L. Perez Carazo, Primary gastric adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. Rev Esp Enferm Dig, 2021. 113(6): p. 474-475.

44. Hasuike, N., et al., A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). Gastric Cancer, 2018. 21(1): p. 114-123.

45. Japanese Gastric Cancer, A., Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer, 2021. 24(1): p. 1-21.

46. Esaki, M., E. Ihara, and T. Gotoda, Endoscopic instruments and techniques in endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021. 15(9): p. 1009-1020.

47. Thiruvengadam, S.S., et al., Endoscopic Mucosal Resection: Best Practices for Gastrointestinal Endoscopists. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2022. 18(3): p. 133-144.

48. Repici, A., et al., Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplastic lesions: a western series. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013. 25(11): p. 1261-4.

49. Abe, S., et al., Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. Endoscopy, 2013. 45(9): p. 703-7.

50. Chaves, D.M., et al., Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophagheal cancer: a multi-institutional analysis. Arq Gastroenterol, 2013. 50(2): p. 148-52.

51. Farhat, S., et al., Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. Endoscopy, 2011. 43(8): p. 664-70.

52. Feng, Y., et al., Associated risk factor analysis and the prognostic impact of positive resection margins after endoscopic resection in early esophageal squamous cell carcinoma. Exp Ther Med, 2022. 24(1): p. 457.

УДК 616.314–007.24–77

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА СО СЪЁМНЫМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Қосимов Ахроржон Аброржон ўғли ассистент кафедры
Госпитальной ортопедической стоматологии, Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан
(https://orcid.org/0000-0003-4829-1129)
Хабилов Бехзод Нигмон ўғли, доцент кафедры
Факультетской ортопедической стоматологии, Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан
(https://orcid.org/0000-0002-3670-0039)
akhrorkosimov@gmai.com

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE AMONG ELDERLY PATIENTS USING REMOVABLE ORTHODONTIC DEVICES DURING THE REHABILITATION PHASE

Kosimov Akhrorjon Abrorjon ugli Assistant Professor
Hospital Orthopedic Dentistry, Tashkent State Medical University, Uzbekistan
(https://orcid.org/0000-0003-4829-1129)
Khabilov Behzod Nigmon ugli, Associate Professor of the Department
Faculty of Orthopedic Dentistry, Tashkent State Medical University, Uzbekistan
(https://orcid.org/0000-0002-3670-0039)
akhrorkosimov@gmai.com

REABILITATSIYA BOSQICHIDA OLINADIGAN ORTOPEDIK TUZILMALARI BO’LGAN KEKSA BEMORLARNING HAYOT SIFATINI TAHLIL QILISH

Qosimov Axrorjon Abrorjon o’g’li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Gospital ortopedik stomatologiya kafedrasi assistenti, O’zbekiston
(https://orcid.org/0000-0003-4829-1129)
Xabilov Bexzod Nigmon o’g’li
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Fakultet ortopedik stomatologiya kafedrasi dotsenti, O’zbekiston
(https://orcid.org/0000-0002-3670-0039)
akhrorkosimov@gmai.com

АННОТАЦИЯ

Пожилой возраст сопровождается выраженными физиологическими изменениями, влияющими на состояние полости рта и функции зубочелюстной системы. Потеря зубов, атрофия костной ткани и возрастные изменения слизистой оболочки полости рта значительно снижают качество жизни пациентов, нарушая жевательную эффективность, эстетику и самооценку. Одним из ключевых методов реабилитации пожилых пациентов является использование съемных ортопедических конструкций (СОК), которые позволяют восстановить утраченные функции и внешний вид. Однако эффективность применения СОК зависит не только от клинических результатов, но и от способности пациента адаптироваться к новым условиям. В данной работе представлен комплексный анализ качества жизни пожилых пациентов в процессе реабилитации с использованием СОК. Целью исследования является комплексный анализ качества жизни пожилых пациентов, использующих съемные ортопедические конструкции, в процессе их реабилитации. Оценка включает функциональные, эстетические, психоэмоциональные и социальные аспекты жизни пациентов, а также выявление факторов, влияющих на успешность реабилитации

Ключевые слова: цифровая стоматология, съёмное протезирования, центральное соотношение, гнатометр.

ABSTRACT

With aging, individuals experience significant physiological alterations that may impact on their oral health and overall well-being. Such changes include tooth loss, bone reduction, and alterations in the mucous membrane of the oral cavity, potentially leading to a decline in quality of life. Factors such as chewing efficiency, physical appearance, and self-confidence can all be impacted by these alterations.

To assist elderly patients, removable dental prosthetic devices can be employed. These prosthetics may aid in restoring lost functions and enhancing appearance. However, their efficacy relies not only on clinical outcomes but also on the patient's adaptation to the devices.

This paper aims to investigate the quality of life of elderly patients undergoing rehabilitation using dentures. It will examine how the patients' quality of life is impacted during the rehabilitation process, as well as factors that contribute to their successful adaptation. The aim is to provide a comprehensive understanding of the challenges and benefits associated with this type of rehabilitation for older adults.

The assessment includes an analysis of functional, aesthetic, psychological, and social aspects of the patients' lives. Additionally, factors that influence the successful outcome of the rehabilitation program will be identified.

Relevant keywords: digital dentistry, removable dentures, central ratio, gnathometer.

ANNOTATSIYA

Keksalik og’iz bo’shlig’ining holatiga va chaynov tizimning funktsiyalariga ta’sir qiluvchi aniq fiziologik o’zgarishlar bilan birga keladi. Tishlarning yo’qolishi, suyak atrofiyasi va og’iz mukozasidagi yoshga bog’liq o’zgarishlar bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi, chaynash samaradorligini, estetikasini pasaytiradi. Keksa bemorlarni reabilitatsiya qilishning asosiy usullaridan biri bu yo’qolgan funksiyalar va tashqi ko’rinishni tiklashga imkon beradigan olinadigan ortopedik tuzilmalardan foydalanishdir. Biroq, t’oliq olib qoyiluvchi protezlarning samaradorligi nafaqat klinik natijalarga, balki bemorning yangi sharoitlarga moslashish qobiliyatiga ham bog’liq. Bu t’oliq olib qoyiluvchi protezlar yordamida reabilitatsiya jarayonida keksa bemorlarning hayot sifatini har tomonlama tahlil taqdim yetadi. Tadqiqotning maqsadi reabilitatsiya davrida olinadigan ortopedik tuzilmalardan foydalanadigan keksa bemorlarning hayot sifatini har tomonlama tahlil qilishdir. Baholash bemorlar hayotining funktsional, estetik, psixo-emotsional va ijtimoiy jihatlarini, shuningdek reabilitatsiya muvaffaqiyatiga ta’sir qiluvchi omillarni aniqlashni o’z ichiga oladi.

Kalit so’zlar: raqamli stomatologiya, olinadigan protezlar, markaziy nisbat, gnatometr.

Актуальность темы

В последние десятилетия увеличивается интерес к вопросам здоровья полости рта у пожилых людей, и множество научных исследований направлено на улучшение методов протезирования и реабилитации. Работы, посвященные съемным протезам, особенно у пожилых пациентов, охватывают широкий спектр тем, таких как биомеханика протезирования, психоэмоциональные аспекты адаптации, влияние протезов на качество жизни и здоровье. Большинство исследований фокусируется на двух основных аспектах: функциональном восстановлении и улучшении эстетических характеристик [1,7,8].

Так, по данным многочисленных исследований [5,12,13], успешная адаптация к съемным протезам требует учета как физических, так и психологических факторов. Пожилые пациенты часто сталкиваются с проблемами в процессе адаптации к новым конструкциям, такими как дискомфорт, боль, сложности с речью и жеванием, что может снизить их общее удовлетворение от лечения. В то же время успешная адаптация к съемным протезам может существенно улучшить качество жизни, повысив не только физическое здоровье, но и социальное функционирование пациента [2,6,15].

Протезирование у пожилых людей часто сопровождается комплексом физиологических изменений, таких как снижение плотности костной ткани, что делает процесс установки и использования СОК более сложным. Современные

методики, включая цифровое протезирование и использование более гибких материалов, позволяют улучшить результаты лечения и повысить комфорт пациентов [3,9,11].

Однако, несмотря на достижения в области технологий протезирования, психологический аспект продолжает оставаться значительным барьером для многих пациентов. Исследования показывают, что социальная изоляция и стеснение из-за состояния зубов играют ключевую роль в восприятии старости и психоэмоциональном благополучии [4,10]. Важно также учитывать потребности пациентов в плане образовательной и эмоциональной поддержки на всех этапах реабилитации. Таким образом, тема исследования является актуальной, так как существует потребность в комплексном подходе к реабилитации пожилых пациентов с СОК, который бы учитывал как физиологические, так и психологические аспекты их жизни.

Материалы и методы

Клинические исследования проводились в период 2024–2025 годов на базе кафедры госпитальной ортопедической стоматологии и в клинике Ташкентского государственного стоматологического института.

В исследование были включены 76 пациентов с полной вторичной адентией в возрасте от 45 до 77 лет, обратившихся за ортопедической помощью в указанное учреждение. Все пациенты были распределены на две группы в соответствии с применяемыми методами лечения.

Первая группа — пациенты, у которых все этапы изготовления протезов выполнялись с применением цифровых технологий. (40 пациентов)

Вторая группа — пациенты, лечившиеся по традиционному аналоговому протоколу. (36 пациентов)

Из 76 пациентов в обследовании участвовали - 46 мужчин (60,52%) и 30 женщины (39,47%).



Рис.1. Характеристика пациентов

Критерии включения: полная или частичная вторичная адентия, отсутствие противопоказаний к съемному протезированию, согласие на участие.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, неврологические расстройства, онкология челюстно-лицевой области.

Для пациентов основной группы применялся цифровой протокол, включающий:

1. Интраоральное 3D-сканирование (Trios 3Shape, Medit i700)
2. Использование разработанного гнатометра для определения центрального соотношения челюстей
3. Цифровое моделирование съемных протезов в программной среде (Exocad, DentalCAD)
4. 3D-печать базисов протезов (технология DLP, материал Class IIa)
5. Литье или фрезерование каркасов при необходимости
6. Примерка и финальная адаптация с минимальной доработкой

В контрольной группе применялась традиционная методика изготовления полного съемного зубного протеза, включающая следующие этапы: получение анатомических оттисков с использованием стандартных металлических ложек и альгинатного материала; отливка диагностических гипсовых моделей; определение границ протезного ложа и изготовление индивидуальных ложек из акриловой пластмассы. Далее изготавливались восковые базисы и окклюзионные валики из базисного воска, после чего проводилось снятие компрессионных функциональных оттисков с применением индивидуальных ложек и С-силиконового корригирующего материала. Определялась высота нижнего отдела лица и фиксировалось центральное соотношение челюстей при помощи восковых базисов с валиками.

На основании полученных оттисков изготавливались рабочие гипсовые модели, проводился этап постановки искусственных зубов в восковом базисе, припасовка конструкции в полости рта, коррекция. Финальный протез изготавливался с соблюдением стандартных лабораторных протоколов: окончательное моделирование, полимеризация, финишная обработка, а также клиническая примерка и фиксация в полости рта.

В рамках исследования для сбора данных о состоянии полости рта проводилось анкетирование пациентов, клиническое стоматологическое обследование, а также анализ сведений, содержащихся в амбулаторных медицинских картах.

Методы оценки

Для оценки изменений качества жизни использовались различные опросники, такие как Oral Health Impact Profile (OHIP), Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) и Denture Quality of Life (DQoL). Все участники исследования заполнили

эти анкеты до начала использования съемных протезов и через 3, 6 и 12 месяцев после установки [3,14].

Результаты исследований

Результаты анкетирования, проведённого до начала ортопедического лечения, показали, что большинство пациентов 1-й группы (3 человека, 7,5%) и 2-й группы (19,4% опрошенных) оценивали качество своей жизни как неудовлетворительное. Эти данные подтверждают необходимость полноценной стоматологической реабилитации данной категории пациентов.

Повторный опрос после завершения лечения, проведённого с использованием различных методов протезирования, продемонстрировал выраженную положительную динамику в обеих группах. Однако показатели существенно различались: в 1-й группе, где применялся цифровой протокол снятия оттисков, 78,1% пациентов отметили значительное улучшение качества жизни. В то же время во 2-й группе, где использовалась традиционная методика, этот показатель составил лишь 44,3%, что в 1,5 раза ниже по сравнению с первой группой.

Кроме того, зафиксировано снижение частоты повторных визитов, связанных с необходимостью коррекции ортопедических конструкций. В 1-й группе к коррекции обратились 4 пациента (10%), тогда как во 2-й группе – 8 человек (22,2%).

На этапе анализа субъективного восприятия, проведенного через интервью и анкеты, в первой группе пациентов большинство пациентов сообщили, что опыт использования съемных протезов оказался для них положительным. На вопрос о том, как они оценивают изменения в своей жизни после установки протезов, 85% респондентов отметили, что протезы позволили им восстановить уверенность и улучшить их восприятие жизни в целом. Особое внимание было уделено улучшению способности принимать пищу, что сделало повседневные действия более комфортными.

Некоторые пациенты, особенно в первые месяцы, сообщали о трудностях с адаптацией к протезам, таких как проблемы с фиксацией или дискомфорт в процессе жевания. Тем не менее, большинство из них спустя несколько месяцев адаптации сообщали о значительном улучшении. Это также показано в анкетах, где пациенты дали более высокие оценки в разделах, касающихся комфорта и функциональной эффективности [5,12].

В ходе исследования было выявлено, что большинство пациентов (около 75%) сообщали о значительном снижении болевых ощущений после адаптации к протезам. Уровень дискомфорта при жевании и разговоре снизился на 50% после 3 месяцев использования протезами, а через год — на 80%. Это подтверждается результатами анкетирования по шкале OHIP, где большинство пациентов отметили улучшение в категориях «функциональная жевательная способность» и «общее ощущение комфорта».

Таблица 1

Результаты оценки после проведенного ортопедического лечения по Oral Health Impact Profile (OHIP)

Критерий	1 группа	2 группа
Oral Health Impact Profile (OHIP)	Высокий уровень физического дискомфорта (боль при жевании, затруднения при речи)	Снижение болевых ощущений, улучшение жевания и речи
Общее количество баллов (по шкале от 0 до 100)	60-70 (умеренная степень неудовлетворенности)	40-50 (значительное улучшение)
Физический дискомфорт (например, боль при жевании)	3.5 (частые боли, затруднения при жевании)	2.0 (редкие боли, хороший комфорт при жевании)
Психологический дискомфорт (неудовлетворенность внешним видом)	4.0 (некоторые пациенты сообщают о стеснении и неудовлетворенности внешним видом)	2.5 (повышенная уверенность в себе, улучшенная эстетика)

Oral Health Impact Profile (OHIP): Пациенты, использующие цифровые протезы, отмечают значительно меньше болевых ощущений, а также большую уверенность в себе и удовлетворенность своим внешним видом. В группе с аналоговыми протезами наблюдается более высокий уровень физического и психологического дискомфорта.

Почти 70% пациентов отметили улучшение эстетического восприятия своего внешнего вида после установки протезов, что выразилось в повышении уверенности в себе. Это также подтверждается высокими оценками в блоках анкет GOHAI и DQoL, касающихся уверенности при общении и принятии пищи. Пациенты стали менее стеснительными в социальных ситуациях и улучшили качество общения.

Психоэмоциональные изменения также были значительными. Большинство пациентов (около 80%) сообщили о повышении уровня психологического комфорта после использования СОК. Они стали более уверенными в себе и улучшили свою социальную активность. Результаты по шкале GOHAI показали значительное снижение чувства социальной изоляции и депрессии, связанной с состоянием зубов.

Таблица 2

Результаты оценки после проведенного ортопедического лечения по Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI)

Критерий	1 группа	2 группа
Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI)	Средняя оценка функциональности полости рта: 45-55	Повышение функциональности: 60-70
Функциональное состояние полости рта	50 (затруднения при жевании и глотании)	65 (улучшение жевательной и глотательной функции)
Психоэмоциональное состояние (уверенность в себе)	3.5 (повышенный уровень беспокойства, неудовлетворенность внешним видом)	2.0 (повышенная уверенность и улучшенное восприятие внешности)

Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI): Цифровой метод продемонстрировал значительное улучшение в оценке функциональности полости рта и психоэмоционального состояния пациентов. Пациенты с цифровыми протезами сообщали о меньших затруднениях при жевании и глотании.

Все эти улучшения привели к заметному росту общего показателя качества жизни пациентов. Это подтверждается общими баллами в опросниках OHIP, где пациенты отметили улучшение в таких категориях, как функциональное восстановление, социальная активность и психоэмоциональное состояние. В среднем, улучшение качества жизни составило 35-40% по сравнению с показателями до протезирования.

Таблица 3

Результаты оценки после проведенного ортопедического лечения Denture Quality of Life (DQoL):

Критерий	1 группа	2 группа
Комфорт и адаптация	6.0 (частые жалобы на неудобства, необходимость в корректировках)	8.0 (меньше жалоб, быстрое привыкание)
Удовлетворенность функциями жевания и речи	5.5 (ограниченная способность к жеванию и речи)	8.0 (нормальная функция жевания и речи)

The Denture Quality of Life (DQoL): Цифровые протезы улучшили качество жизни пациентов на 15-25% по сравнению с традиционными аналоговыми протезами. Особенно улучшились такие аспекты, как комфорт, адаптация и функция жевания.

Таблица 4

Результаты оценки после проведенного ортопедического лечения по Oral Function Assessment Tool

Критерий	1 группа	2 группа
The Oral Function Assessment Tool	45 (ограниченная функция жевания и глотания, дискомфорт при общении)	70 (восстановление жевания, глотания и общения)
Функциональность жевания	5.0 (некоторые трудности при жевании)	8.0 (нормальное жевание без болей и ограничений)
Функциональность речи	4.5 (легкие трудности в общении)	7.5 (нормальная речь и общение)

The Oral Function Assessment Tool: у пациентов с цифровыми протезами восстановлена нормальная функция жевания, глотания и речи, в то время как у пациентов с аналоговыми протезами сохраняются определенные трудности в этих функциях.

Полученные результаты дают наглядное представление о том, как использование различных методов изготовления съемных протезов влияет на качество жизни пациентов пожилого возраста, на основе таких критериев, как физический дискомфорт, функциональность и психоэмоциональное состояние.

Результаты исследования показали, что использование съемных ортопедических конструкций значительно улучшает качество жизни пожилых пациентов. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в функциональной и эстетической сферах, а также в психоэмоциональном состоянии. Эти данные подтверждают важность правильно подобранного протезирования для улучшения как физического, так и психологического здоровья пожилых людей. Однако стоит отметить, что в процессе реабилитации может возникать ряд трудностей, которые требуют внимательного подхода и индивидуального подхода к каждому пациенту.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Mohamedin, Shehab Mohammad, et al. "Can digital scans replace conventional impressions for complete denture fabrication? A scoping review." The Journal of Prosthetic Dentistry (2025).*
2. *de Paris Matos, Thalita, et al. "Influence of facebow use on the satisfaction of patients receiving complete dentures: A systematic review and meta-analysis." The Journal of Prosthetic Dentistry (2025).*
3. *Цаликова, Н. А. "Современные компьютерные технологии в стоматологии." Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 1 (2013): 254.*
4. *Чан, Цзоу. "Цифровизация в стоматологии: современные технологии, их влияние на качество лечения и перспективы развития." Актуальные исследования (2025): 75.*
5. *Voronina, E. A., N. S. Nurieva, and S. M. Rizaeva. "Digital dental approach in rehabilitation of a patient treated for unilateral ankylosis of a temporomandibular joint using condylotomy." Stomatologiia 104.1 (2025): 9-16.*
6. *Голова, Виктория Леонидовна. "Применение цифровых технологий для комплексной реконструкции ротовой полости." Universum: медицина и фармакология 1.1 (118) (2025): 24-27.*
7. *Tosun, Büşra, and Nur Uysal. "Denture care attitudes, hygiene levels and oral mucosal lesions in complete denture wearers from a single-institution cross-sectional study." Scientific Reports 15.1 (2025): 1421.*
8. *Абдуганиева, Ш. Х. "Компьютерное моделирование в стоматологии" Academic research in educational sciences Conference 1 (2025): 187-190.*
9. *Salimov Odilxon Rustamovich, Raximov Baxtiyorjon Gafurdjanovich, and Kosimov Ahror Abror ugli. "Modern aspects of patient adaptation to removable dentures (literature review)". World Bulletin of Public Health, vol. 16, Nov. 2022, pp. 21-26*
10. *Каюмова, Малика. "Цифровые технологии в клинической практике: перспективы и вызовы." Academic research in educational sciences Conference 1 (2025): 165-168.*
11. *Юнусова, А. Р. "Планирование ортопедического лечения с использованием системы digital smile design." Scientist 1.31 (2025): 26-30.*
12. *Bors, Andrea, et al. "Patient Perception on Digital Complete Dentures Compared with Conventional Complete Dentures-A Pilot Study." (2025).*
13. *Khan, Muhammad Sartaj, and Muhammad Raza. "Determining the Dental Hygiene of Removable Prostheses from the Patient's Perspective." Life and Science 6.1 (2025): 05-05.*
14. *Туляганов, Ж. Ш. Оценка качества и эффективности съемных протезов на уровень жизни больных с полной адентией / Ж. Ш. Туляганов, М. Р. Миррахимова, А. А. Косимов // Евразийский журнал медицинских и естественных наук. –2022. – Т. 2, № 6. – С. 477–481.*
15. *Saneja, Ritu, et al. "Comparison of Psychophysical and Neurophysiological Activities in Complete Denture Wearers and Implant Retained Overdenture Wearers: An In Vivo Study." Journal of Long-Term Effects of Medical Implants 35.2 (2025).*

УДК: 616.831-005.4:575.1

ISHEMIK INSULTDA BUZILGAN HARAKAT FUNKSIYASINI TIKLASH UCHUN REABILITATSIYA CHORA-TABDBIRLARINI OPTIMALLASHTIRISH

Bahriddin Baxriyev [1,a], Yoqutxon Madjidova [2,b]
[1] Tayanch doktorant, Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
[2] t.f.d. professor, Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Toshkent, O'zbekiston
[a] baxriyevbahriddin93@gmail.com, [b] madjidova788@gmail.com

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ НАРУШЕННЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Бахриддин Бахриев 1,a, Ёкутхон Маджидова 2,b
[1] соискатель ученой степени PhD, Ташкентский Государственный Медицинский Университет
[2] д.м.н., профессор, Ташкентский Государственный Медицинский Университет
Ташкент, Узбекистан
[a] baxriyevbahriddin93@gmail.com, [b] madjidova788@gmail.com

OPTIMIZATION OF REHABILITATION MEASURES FOR RESTORING IMPAIRED MOTOR FUNCTIONS IN ISCHEMIC STROKE

Bakhriddin Bakhriev [1,a], Yokutkhon Madzhidova [2,b]
[1]PhD candidate, Tashkent State Medical University
[2]Doctor of Medical Sciences, Professor, Tashkent State Medical University
Tashkent, Uzbekistan
[a] baxriyevbahriddin93@gmail.com, [b] madjidova788@gmail.com

ANNOTATSIYA

Maqolada ishemik insultda buzilgan harakat funksiyalarini tiklashga qaratilgan reabilitatsion tadbirlarni optimallashtirishning zamonaviy jihatlari ko'rib chiqilgan. Harakat buzilishlarining patogenetik mexanizmlari, klinik ko'rinishlari hamda reabilitatsiya salohiyatini baholashda qo'llaniladigan klinik va instrumental usullar tahlil qilingan. Ayniqsa, neyropsixologik korreksiya, fizioterapiya va innovatsion texnologiyalarni o'z ichiga olgan kompleks dasturlarning ahamiyatiga alohida e'tibor qaratilgan. Zamonaviy tadqiqotlar tahliliga asoslanib, ishemik insultdan keyingi harakat faoliyatini tiklash samaradorligini oshirishning istiqbolli yo'nalishlari belgilab berilgan.

Kalit so'zlar: ishemik insult, harakat buzilishlari, reabilitatsiya, kognitiv funksiyalar, neyrointerfeys.

АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрены современные аспекты оптимизации реабилитационных мероприятий при ишемическом инсульте с акцентом на восстановление нарушенных

двигательных функций. Проанализированы патогенетические механизмы двигательных расстройств, клинические проявления, а также современные методы инструментальной и клинической оценки реабилитационного потенциала. Особое внимание уделено комплексным программам реабилитации, включающим нейропсихологическую коррекцию, физиотерапию и применение инновационных технологий. На основании анализа современных исследований определены перспективные направления повышения эффективности восстановления двигательной активности у пациентов с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: ишемический инсульт, двигательные нарушения, реабилитация, когнитивные функции, нейроинтерфейс.

ABSTRACT

This article examines modern approaches to optimizing rehabilitation strategies in ischemic stroke, focusing on the restoration of impaired motor functions. Pathogenetic mechanisms of motor disorders, clinical manifestations, and current methods of instrumental and clinical assessment of rehabilitation potential are analyzed. Special emphasis is placed on comprehensive rehabilitation programs integrating neuropsychological correction, physiotherapy, and innovative technologies. Based on the analysis of recent studies, promising directions for improving the effectiveness of motor recovery in patients with ischemic stroke are highlighted.

Keywords: ischemic stroke, motor disorders, rehabilitation, cognitive functions, neurointerface.

Dolzarbligi. Ishemik insult butun dunyo bo‘ylab nogironlikning yetakchi sababi bo‘lib, uning oqibatida yuzaga keladigan harakat funksiyasi buzilishlari, bemorning kundalik hayot faoliyatiga, ijtimoiy integratsiyasiga va psixologik holatiga jiddiy ta’sir ko‘rsatadi [3]. Dunyo sog‘liqni saqlash tashkiloti (DSST) ma’lumotlariga ko‘ra, har yili 15 millionga yaqin odam insultga uchraydi, ulardan 5 millioni nogironlik darajasiga ega bo‘lib qoladi [3]. Shu sababli insultdan keyingi reabilitatsiya tizimi sog‘liqni saqlash sohasida eng dolzarb muammolardan biri hisoblanadi.Ishemik insultdan so‘ng hosil bo‘ladigan harakat buzilishlari asosan piramidal tizimning zararlanishi, markaziy parez yoki falajlar, mushak tonusining o‘zgarishi, koordinatsiya va muvofiqlikning buzilishi bilan namoyon bo‘ladi. Bunday holatlarda reabilitatsiya samaradorligini ta’minlash uchun avvalo bemorning harakat faoliyatini kompleks tarzda baholash zarur bo‘ladi. Zamonaviy tibbiyotda bu maqsadda bir qancha shkala va testlar qo‘llaniladi, jumladan: Fugl-Meyer Assessment (FMA), Modified Ashworth Scale, Barthel Index, NIHSS va boshqalar [1,4]. Ilg‘or klinik tadqiqotlar natijalari shuni ko‘rsatadiki, harakat funksiyasining tiklanishi insultdan keyingi ilk 3–6 oy ichida eng faol kechadi. Shu davrda individual va maqsadli reabilitatsion chora-tadbirlar qo‘llansa, bemorning funksional mustaqilligi ancha darajada tiklanadi [1,4]. Jumladan, fizioterapiya, okkupatsion terapiya, logopediya, kinestetik terapiya,

robotlashtirilgan harakat qurilmalari va sensor-motor stimulyatsiya texnologiyalari keng qo‘llanilmoqda [2,6].

Tadqiqot maqsadi: Ishemik insultni tiklash davrida davolash bosqichidagi bemorlarda buzilgan harakat funksiyalarning tiklanishiga imkon beradigan asosiy klinik ko‘rsatkichlarni aniqlash

Tadqiqot materiallari va usullari. Tadqiqot ishi akademik N. M. Majidova nomidagi nevrologiya va neyroreabilitatsiya markazida "Neyromed servis" klinikasi – bosh miyada qon aylanishining o‘tkir buzilishi bilan og‘rigan bemorlar uchun nevrologiya bo‘limda amalga oshirildi.

Tadqiqot reabilitatsiya davolashga qaratilgan neyrovizualizatsiya usullari bilan tasdiqlangan yengil yoki o‘rta og’ir darajadagi ishemik insultning tiklanish davridagi 147 nafar bemorni o‘z ichiga oldi. Tadqiqotda ishtirok etgan bemorlar keng qamrovli klinik va laboratoriya-instrumental tekshiruvdan o‘tdilar va ishemik insult natijasida kelib chiqadigan asoratdan davolandilar.

Tadqiqot natijalari va ularni muhokama qilish. Ishemik insultning o‘tkir davrida bemorning mezonlarini aniqlash uchun turli xil dastlabki ma’lumotlar va tekshiruv davomida olingan natijalarni hisobga olgan holda davolash natijalari va harakat funksiyasining tiklanish darajasi o‘rganildi. Har bir ko‘rsatkich bosh miyada qon aylanishining o’tkir buzilishi (BMQAO‘B) prognoziga ta’sir qiluvchi potensial "markyor" sifatida ko‘rib chiqildi. U yoki bu xususiyat prognoz uchun qanchalik muhim va statistik ahamiyatga ega ekanligi tahlil qilindi. BMQAO‘B natijalarini aks ettiruvchi eng muhim omillarni tanlash bir necha bosqichda amalga oshiriladi. Dastlab, insultli bemorning ahvolini baholash uchun klinik amaliyotda yoki ilmiy tadqiqotlarda qo‘llaniladigan klinik, instrumental, laboratoriya va psixologik ko‘rsatkichlarning universal "keng" to‘plami yaratildi. Bundan tashqari, ro‘yxat statistik tahlil yordamida "toraytirildi".

Asosiy guruhga (n=78) 43 (55.1%) 53.1±5.1 yoshdagi erkaklar va 35 (44.9%) 62.3±7.2 yoshdagi ayollar tashkil etib, medikamentoz davo chorasi, jismoniy terapiya, davolovchi massaj, fizioterapiya, hamda bir necha modal kurslardan iborat BOS terapiyani olishgan.

Taqqoslash guruhi (n=69) 36 (52.2%) 61.0±7.3 yoshdagi erkaklar va 33 (47.8%) 65.3±6.1 yoshdagi ayollardan iborat bo‘lib, ular BOS yordamida apparat texnikasiz davo choralarini olishgan. Taqqoslangan guruhlardagi erkak va ayollarning yoshi va ulushi jixatdan o‘rtasidagi farqda statistik jihatdan sezilarli farq kuzatilmadi.

Faoliyatning xalqaro tasnifi (FXT) bo‘yicha vaziyatni baholash bemorlarni qabul qilishda amalga oshirildi va ambulatoriya sharoitida reabilitatsiya davolash imkoniyatini aniqladi. Tadqiqotga RMSh bo‘yicha 2 yoki 3 balni tashkil etgan bemorlar kiritilgan.

Barcha tadqiqot guruxlarida FHT ga muvofiq yuqori va qoniqarli darajadagi reabilitatsiya salohiyatiga ega edilar, bu bizga qulay reabilitatsiya prognozi haqida gapirishga imkon berdi. Yuqori reabilitatsiya salohiyati asosiy guruhning 48 (61,3%) nafar bemorlarida (n=78) va taqqoslash guruhining 47 (68,1%) nafar bemorlarida (n=69) topilgan. O‘rtacha nevrologik nuqsonli va qoniqarli reabilitatsiya salohiyatiga ega bo‘lgan bemorlar soni asosiy

guruhda 29 (37,2%) va taqqoslash guruhida 22 (31,9%) nafarni tashkil etdi. Asosiy guruh va taqqoslash guruhida yuqori va qoniqarli reabilitatsiya salohiyatiga ega bemorlarning ulushida sezilarli farq kuzatilmadi.

Markaziy oyoq-qo‘l parezi 143 (97,3%) bemorda (n=147) yetakchi klinik sindrom edi. Vestibulo-ataktik kasalliklar 119 (83,2%) bemorda aniqlangan. Gemigipesteziya shaklidagi hissiy buzilishlar 111 (77,6%) bemorda sodir bo‘lgan. Tekshirilganlarning 20 (13,9%) da afaziya shaklidagi nutq buzilishlari, 34 (23,8%) da dizartriya, 14 (9,8%) da gemianopsiya, 13 (9,1%) da bulbar buzilishlar kuzatilgan.

Shunday qilib, bemorlarda ishemik insultning eng tez-tez uchraydigan klinik ko‘rinishlari asosiy guruhdagi harakat buzilishlari bo‘lib (n=78) bemordan, 52 (66,7%) bemorda chap tomonlama gemiparez, 22 (28,2%) bemorda o‘ng tomonlama gemiparez aniqlandi. Taqqoslash guruhida (n=69) 41 (59,4%) bemorlarda chap tomonlama gemiparez va 19 (27,5%) da o‘ng tomonlama gemiparez aniqlangan. Qo‘ldagi markaziy monoparez 6 bemorda (4,2%), oyog‘ida esa tekshirilgan bemorlarning 3 (2,1%) da aniqlangan. Taqqoslangan guruhlarda harakat buzilishi bo‘lgan bemorlarning ulushida sezilarli farq aniqlanmadi.

Kognitiv buzilish (KB) MMSE va Moca shkalalari yordamida aniqlandi. Tadqiqotga kiritish vaqtida 62 (43.3%) bemorlarda yengil KB, 59 (41.2%) da o‘rtacha, 17 (11.9%) da yengil darajadagi demensiya aniqlandi va 11 (7.7%) da KB kuzatilmadi. Guruhlarga bo‘linganda: asosiy guruhdagi 7 (8,9%) bemorda (n=98) kognitiv buzilish yo‘q edi, 33 (42,3%) yengil KB, 35 (44,9%) o‘rtacha KB va 3 (3,9%) yengil demensiya kuzatildi. Taqqoslash guruhida (n=69) KB bemorlarning 4 (5.8%) da aniqlanmadi, yengil KB 28 (40.6%) da, o‘rtacha KB 28 (40.6%) da, engil demensiya 9 (13.0%) da aniqlandi. Taqqoslangan guruhlarda KB variantlari bo‘lgan bemorlarning ulushida sezilarli farq aniqlanmadi.

HADS shkalasi barcha bemorlarda xavotir va depressiya darajasini aniqlash uchun ishlatilgan (n=143). Xavotir va depressiyaning sezilarli belgilarining yo‘qligi tekshirilgan bemorlarning 6 (4,2%) va 7 (5,0%) da sodir bo‘lgan. Subklinik ifodalangan xavotir 53 (37,1%) bemorda kuzatilgan va 51 (35,7%) da subklinik ifodalangan depressiya. Klinik jihatdan belgilangan xavotir 83 (58,04%) bemorlarda va klinik jihatdan belgilangan depressiya 82 (57,3%) da aniqlandi.

Qabul qilish bosqichida 83 (58,4%) bemorlarda bosh miya MRT tekshiruvidan o‘tkazilgan, o‘tkazilgan MRT tadqiqotidan tashqari: asosiy guruhdagi 47 (60,2%) bemor va taqqoslash guruhidagi 39 (56,5%) bemor.

Ikkala guruhda ham NIHSS, MRSh bo‘yicha ballarining sezilarli darajada ($r<0.001$) pasayishi va dinamikaning o‘sishi kuzatildi, bu bemorlarning qulay tiklanishini ko‘rsatdi.

Reabilitatsiya davolanishiga qabul qilingandan so‘ng NIHSS shkalasi qiymatlarini tahlil qilish bizga asosiy guruhdagi subyektlarning 5 (9%) da yengil nevrologik yetishmovchilik (NIHSS ballari <11,5) va 69 (88,5%) bemorlarda o‘rtacha nevrologik yetishmovchilik haqida gapirishga imkon berdi; taqqoslash guruhida bu ko‘rsatkichlar 6% ni tashkil etdi.

(8,7%) va 62 (89,8%). 21-kuni asosiy guruhdagi NIHSS bo‘yicha yengil nevrologik yetishmovchilik 40 (51,3%), o‘rtacha 38 (48,7%) da kuzatilgan; taqqoslash guruhida bu qiymatlar mos ravishda 32 (46,4%) va 37 (53,6%) edi. Taqqoslangan guruhlarda yengil va o‘rtacha nevrologik nuqsonli bemorlarning ulushida statistik jihatdan sezilarli farq yo‘q edi (1-jadval).

1-jadval

Dinamik kuzatuv davomida taqqoslanayotgan guruh bemorlarida insultga oid klinik shkalalar bo‘yicha ko‘rsatkichlar tahlili

Shkalalar	Asosiy guruh (n=77)		Qiyosiy guruh (n=67)	
	1 kun	21 kun	1 kun	21 kun
NIHS	8,3±1,9	3,7±1,5	8,0±1,7	4,4±1,2*
SHR	3,5±0,5	1,5±0,9	3,5±0,6	2,5±0,6**
IR	7,1±0,4	12,7±1,0	7,5±0,7	12,4±1,1
SHT	49,8±6,7	38,7±7,3	50,4±5,0	44,0±5,5*
IB	64,3±8,1	87,0±8,4	65,2±6,0	74,8±6,6*
MMSE	20,1±1,8	24,3±2,1	19,7±1,8	24,3±1,9
MoCA	21,5±2,7	25,5±2,5	21,1±2,0	24,3±2,1
HADS	12,1±2,6	5,5±1,9	11,6±2,1	7,2±3,2*
HDRS	10,6±2,0	5,1±1,9	10,6±1,3	7,1±1,0*
Izoh:	*p<0,05, **p<0,01 asosiy guruh ma’lumotlari bilan taqqoslanganda,			

Tadqiqotga kiritilgan paytda MRSh bo‘yicha nogironlik darajasini baholash shuni ko‘rsatdiki, asosiy guruhdagi bemorlarning 3 tasi (3,8%) tashqi yordamga bog‘liq emas, 44 tasi (56,4%) faoliyat cheklovlariga ega va qisman tashqi yordamga muhtoj, 31 tasi (39,8%) o‘rtacha darajadagi yordamga muhtoj bo‘ldi. Taqqoslash guruhida bu ko‘rsatkichlar mos ravishda taqsimlandi: 4 (5,8%), 43 (62.3%), 22 (31,9%). Taqqoslangan guruhlarda KB bo‘yicha kundalik hayotda turli darajadagi nogironligi bo‘lgan bemorlarning ulushida sezilarli farq yo‘q edi. Reabilitatsiya davolashning 21 – kunida asosiy guruhning 2 (56%)

bemorlarida <71,8% KB balli aniqlandi, bu taqqoslash guruhiga qaraganda sezilarli darajada (r<0,01) yuqori-37 (53,6%) bemorlarda kuzatildi.

Qabul qilish vaqtida Rivermead indeksining harakatchanligini o‘rtacha cheklash asosiy guruhning 71 (91,02%) bemorlarida (n=78) va taqqoslash guruhining 58 (840,6%) bemorlarida (n=69), 7 (8,9%) va 10 (14,5%) bemorlarda yengil darajadagi cheklanishlar uchrab, asosiy guruh va taqqoslash guruhida turli xil harakatlanish cheklovlari bo‘lgan bemorlarning ulushida sezilarli farqlar kuzatilmadi. 21-kuni asosiy guruhda yengil harakatchanligi buzilgan 44 (56,4%) va taqqoslash guruhida 27 (39,1%) bemor bor edi. Statistik jihatdan ahamiyatli (r<0.01) asosiy guruhda 21-kuni yengil harakatchanligi buzilgan bemorlarning soni taqqoslash guruhiga qaraganda ko‘proq edi.Qabul qilingandan so‘ng, o‘rganilayotgan guruhlarda kundalik hayotda kineziofobiya va kundalik hayotga extiyojmandlik darajasi o‘rtasida sezilarli farq aniqlanmadi. Kineziofobiya darajasi past bo‘lgan bemorlar (18 dan 30 gacha ball) ulushi asosiy guruhda sezilarli darajada yuqori bo‘lib, 21-kuni ushbu ko‘rsatkich 11,2% ni tashkil etgan taqqoslash guruhiga nisbatan 5,0% bo‘lgan (r<0,05).Shuningdek, 21-kuni Bartel indeksi bo‘yicha ham asosiy guruh bemorlarida taqqoslash guruhiga nisbatan ancha yuqori ko‘rsatkichlar qayd etildi (r<0,001), bu esa ularning kundalik faoliyatda mustaqillik darajasi yuqoriligini ko‘rsatadi. Ayniqsa, 91 dan 99 gacha ball to‘plagan bemorlar ulushi asosiy guruhda 29,6% ni, taqqoslash guruhida esa atigi 2,5% ni tashkil etdi (r<0,05).

Qabul paytida va 21-kuni o‘rganilayotgan guruhlarda MMSE qiymatlarida statistik jihatdan sezilarli farq yo‘q edi. Tadqiqot boshida MoCA test natijalari bo‘yicha taqqoslanayotgan guruhlar o‘rtasida statistik jihatdan sezilarli farq aniqlanmadi. Biroq, 21-kun natijalariga ko‘ra, asosiy guruhda MoCA ballari sezilarli darajada yuqori bo‘ldi (r<0,05), bu esa kognitiv funksiyalar kamroq darajada buzilganligini ko‘rsatadi. Xususan, 21-kuni MoCA testida 26 yoki undan yuqori ball to‘plagan bemorlar ulushi asosiy guruhda 62–65,4% ni, taqqoslash guruhida esa 33,8–39% ni tashkil etdi.

HANDS shkalasi orqali xavotir va depressiya darajalari baholandi. Tadqiqotga qo‘shilish vaqtida ikkala guruhda ham bu ko‘rsatkichlar orasida sezilarli farq aniqlanmadi. Reabilitatsiyaning 21-kuniga kelib, har ikkala guruhda tashvish va depressiya darajalari ahamiyatli darajada kamaydi (r<0,001). Ayniqsa, asosiy guruhda bu ko‘rsatkichlar taqqoslash guruhiga nisbatan sezilarli darajada past bo‘lib, yanada ijobiy dinamika kuzatildi (r<0,001). 21-kuni asosiy guruhdagi bemorlarning 74,8% da xavotir belgilari aniqlanmagan, 75,4% da esa depressiya kuzatilmagan. Taqqoslash guruhida bu ko‘rsatkichlar mos ravishda 67–56,2% va 42–35,4% ni tashkil etdi.(2-jadval).

2-jadval

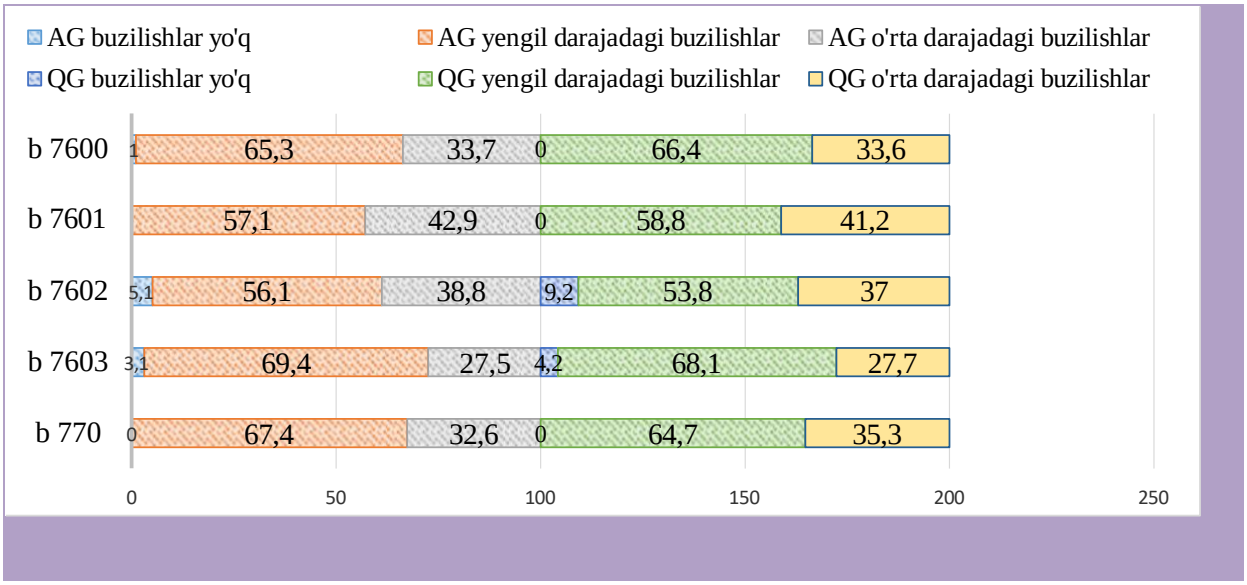
Taqqoslash guruhlarda shkalalar dinamik (ball) ko‘rsatkichlari

Koeffitsient	**Asosiy guruh (n=77)**	**Qiyosiy guruh (n=67)**
Klinik shkalalar		
KNIHSS	4,6±2,2	3,6±1,9*
K_{SHR}	1,8±1,1	1,9±0,9
K_{IR}	5,6±1,0	4,8±1,2*
O’z-o’ziga xizmat qilish va kineziofobiya		
K_{SHT}	11,1±7,8	6,4±5,2**
K_{IB}	13,2±10,9	9,5±5,9*
Kognitiv funksiya testlari		
KMMSE	4,3±1,7	4,6±1,6
KMoCA	4,0±2,1	3,1±1,5*
Izoh:	** – p <0,001 asosiy guruh ko’rsatkichlari bilan taqqoslanganda	

Asosiy guruh bemorlarida NIHSS, RI, BI, MoSA dinamikasining koeffitsientlari sezilarli darajada (r<0.001) yuqori bo‘lib, o‘choqli simptomlarning yanada qulay regressiyasini, harakatchanlikni tiklashni, ushbu natijalar bemorlarda kundalik hayotdagi funksional qaramlikning kamayishi, kineziofobiya darajasining pasayishi hamda kognitiv funksiyalarning yaxshilanishini ko‘rsatdi.

Harakat funksiyalaridagi buzilishlarni baholashda quyidagi domenlar asos qilib olindi: b760 – "ixtiyoriy harakatlarni boshqarish", jumladan b7600 – "oddiy ixtiyoriy harakatlarni boshqarish", b7601 – "murakkab ixtiyoriy harakatlarni boshqarish", b7602 – "ixtiyoriy harakatlarni muvofiqlashtirish", b7603 – "qo‘l va oyoqning qo‘llab-quvvatlovchi funksiyalari", shuningdek, b770 – "yurish stereotipining funksiyalari".

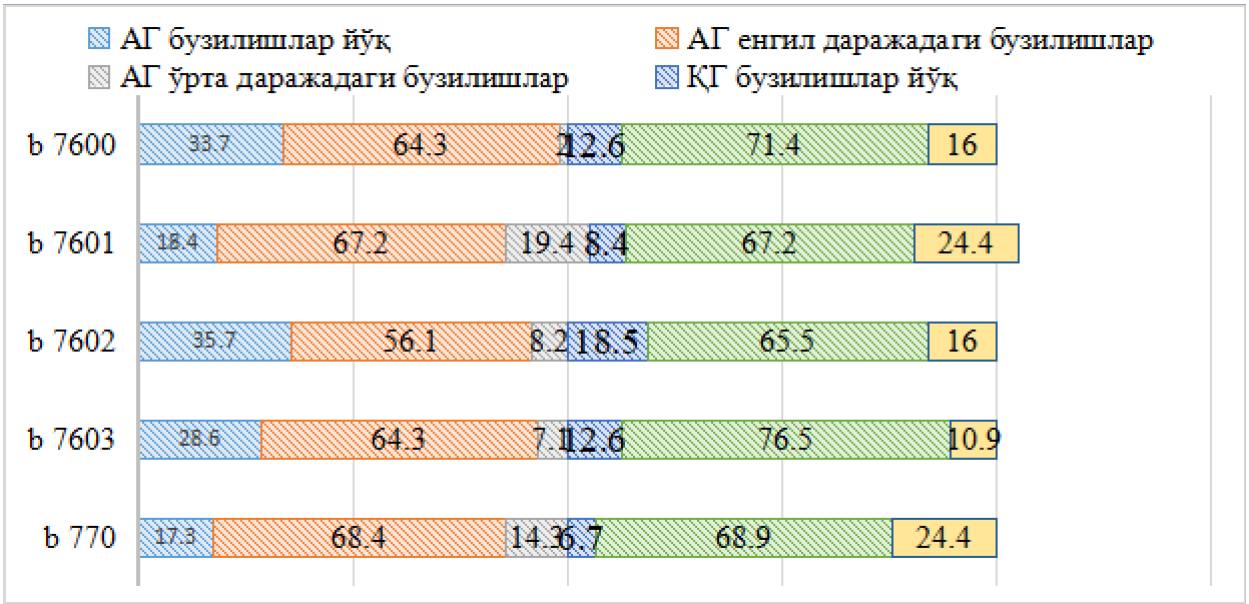
Domen bo‘yicha taqqoslangan guruhlarda harakat funksiyalari buzilishining tuzilishi (1 va 2-rasm).



1- rasm. Tadqiqotga qo‘shilish vaqtida domenlarda (FHT) harakat funksiyalarining buzilishi

Tadqiqot natijalari bemorlarning ushbu guruhidagi asosiy klinik va nevrologik sindromlarni, ularning yaqqolligini, klinik va neyrovizualizatsiya ma'lumotlarining ta'sirini hamda asab tizimining qon tomir kasalliklari uchun xavf omillarining o‘choq simptomlar dinamikasiga, boshqalarga qaramlikka, nogironlik va kundalik hayotda harakatchanlik, kineziofobiya, shuningdek, xavotir va depressiv kasalliklar rivojlanishiga ta’sirini o‘rganishga qaratilgan. BOS terapiya yordamida reabilitatsiya mashg‘ulotlarining tekshirilgan bemorlarning tiklanishiga foydali tasiri ko‘rsatilgan. Biz ushbu treninglarga hech qanday noxush hodisalar yoki murosasizlikni kuzatmadik, bu esa bosh miya insultiga chalingan bemorlarni reabilitatsiya qilish bilan shug‘ullanadigan ambulatoriya muassasalari ishda ushbu texnikani faol amalga oshirish uchun zarur shart-sharoitlarni yaratadi.

Biroq, hozirgi kunga qadar reabilitatsiya treninglarining optimal chastotasi va davomiyligi, shuningdek, turli vizualizatsiya usullarining qo‘llanilishi va kombinatsiyalari aniq belgilab qo‘yilmagan. Bu masalalar keyingi tadqiqotlar uchun muhim yo‘nalish bo‘lib qolmoqda. Bundan tashqari, neyrometabolik va neyroprotektiv terapiyalar yordamida ushbu texnikalarni samarali integratsiya qilish bo‘yicha qo‘shimcha ilmiy izlanishlar talab etiladi. Bizning fikrimizcha, ushbu sohada olib boriladigan keyingi tadqiqotlar miyaning o‘tkir qon aylanishi buzilgan bemorlarni reabilitatsiya qilishni yaxshilashga yordam beradi.



2 – rasm. 21-kuni domenlarda (FHT) harakat funksiyalarining buzilishi

Izox: * p<0,05, ** asosiy guruh ko‘rsatkichlari bilan taqqoslaganda (r<0,01), har ikki guruhda ham harakat funksiyalarining o‘rtacha darajadagi buzilishi bilan ajralib turgan bemorlar sonining kamayishi kuzatildi. Bu o‘zgarish statistik jihatdan ahamiyatli (r<0,001) bo‘lib, kasallik kechishining ijobiy yo‘nalishda borayotganini anglatadi. Ayniqsa, asosiy guruhda harakat funksiyalari buzilmagan yoki faqat engil darajadagi nuqsonlarga ega bo‘lgan bemorlar soni taqqoslash guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo‘ldi (r<0,001).

Xulosalar.

1. Ishemik insultni tiklash davrida reabilitatsiya davolanayotgan bemorlarda o‘choqli nevrologik sindromlar 96,9% da markaziy parez va 81,9% da vestibulo-ataktik kasalliklar bilan ifodalangan. Kognitiv buzilish bemorlarning 91,7 foizida sodir bo‘lgan va 11,8% da yengil demensiya darajasiga yetgan. FHTga muvofiq ishlashni amalga oshirishda eng aniq buzilishlar "mobillik" toifasidagi domenlarda qayd etilgan: d4500 – "qisqa masofalarda yurish" va d4502 – "turli sirtlarda yurish". Tiklanish davrida miyaning MRT, o‘tkir davrda o‘tkazilgan kompyuter tomografiyasidan tashqari, bemorlarning 58,1 foizida shikastlanish joyini aniqlash uchun zarur bo‘lgan.

2. Yengil va o‘rtacha og’ir ishemik insultlarning tiklanish davrida bemorlar uchun elektromiografik tasvirlash bilan BOS terapiya texnikasini kiritish bilan kompleks reabilitatsiya o‘choqli nevrologik defitsitning (r<0.001), kundalik hayotga qaramlikning (r<0.001) sezilarli darajada ijobiy dinamikasiga sezilarli hissa qo‘shdi., shuningdek funksional buzilishlarning kamayishi domenlar (FHT) toifalarida:" nerv-mushak, skelet va harakat bilan bog‘liq funksiyalar"," aqliy funksiyalar"," harakatchanlik"," o‘z-o‘zini parvarish qilish","kundalik hayot". BOS terapiya seanslarini o‘z ichiga olgan reabilitatsiya davolash guruhida o‘zgartirilgan Rankin shkalasi bo‘yicha 2 balldan kam darajaga erishgan

bemorlarning ulushi taqqoslash guruhiga qaraganda ancha yuqori edi (mos ravishda 72,5%, r<0,01).

3. Yengil va o‘rtacha og’ir ishemik insult o‘tkazgan bemorlarni kompleks reabilitatsiya davolashning bir qismi sifatida elektromiografik vizualizatsiya bilan BOS terapiya yordamida tadqiqot o‘tkazishda, mehnatga layoqatli yoshdagi bemorlarda kundalik hayotdagi faollik indeksining qiymati kineziofobiyaning va kundalik hayotga o‘zgalar yordamiga muxtojlikni pasayishini taxmin qilish imkonini berdi (r=0,72, p<0,05) (r=0,55, r<0,05).

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Абдусаломова М.А., Мамурова М.М. Эрготерапия как метод комплексной реабилитации // Узбекистанский медицинский журнал. – 2023. – №1. – С. 27–30.*
2. *Белова Ю.В., Покровский А.В. Особенности течения и реабилитации при атеротромботическом инсульте // Неврологический журнал. – 2020. – №5. – С. 30–36.*
3. *Гафуров Б.Г. Ишемический инсульт и его последствия // Журнал неврологии и психиатрии. – 2021. – №3. – С. 12–18.*
4. *Дамулин И.В., Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – №4. – С. 45–53.*
5. *Левин О.С. Неврология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 864 с.*
6. *Парфенов В.А. Современные представления о восстановлении после инсульта // Практическая медицина. – 2021. – №2. – С. 8–14.*
7. *Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., и др. Classification of subtype of acute ischemic stroke: Definitions for use in a multicenter clinical trial // Stroke. – 1993. – Т. 24, №1. – С. 35–41.*
8. *Classen J., Liepert J., Wise S.P., Hallett M., Cohen L.G. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice // Journal of Neurophysiology. – 1998. – Vol. 79. – P. 1117–1123.*
9. *Corea F., Silvestrelli G., Baccarelli A., и др. Reperfusion strategies in ischemic stroke: State of the art and future perspectives // Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Т. 43, №1–2. – С. 43–51.*
10. *European Stroke Organisation. ESO Guidelines on Stroke Rehabilitation // Stroke Journal. – 2020.*
11. *Tiozzo E., Baker J. Physical activity and post-stroke rehabilitation // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2016. – Vol. 25, №4. – P. 887–895.*
12. *Ward A.B. A summary of spasticity management: a treatment algorithm // European Journal of Neurology. – 2008. – Т. 15, №1. – С. 89–93.*

УДК 616.716.4-002.36

МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЛО В ОТДЕЛЕНИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ ТАШКЕНТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Шомуродов К.Э [1], Гизатуллина А.М.[2]
[1]DSc, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный медицинский университет
[2] ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный медицинский университет

MONITORING OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL REGION IN THE DEPARTMENT OF MAXILLOFACIAL SURGERY AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

Shomurodov K.E. [1] , Gizatullina A.M[2]
[1] DSc, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Tashkent State Medical University
[2]Assistant, Department of Maxillofacial Surgery, Tashkent State Medical University

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ЮЗ-ЖАҒ ХИРУРГИЯСИ БЎЛИМИДА ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ МОНИТОРИНГ ҚИЛИШ

Шомуродов Қ.Э. [1], Гизатуллина А.М. [2]
[1]Т.ф.д., профессор, Юз-жағ хирургияси кафедраси мудири, Тошкент давлат тиббиёт университети
[2] Юз-жағ хирургияси кафедраси ассистенти, Тошкент давлат тиббиёт университети

АННОТАЦИЯ

По данным литературы гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (ЧЛО) составляют от 40 до 60% от общего количества хирургических стоматологических заболеваний. Проблемы организации оказания помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области продолжают оставаться актуальными. В настоящее время основным методом лечения пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области является комплексная терапия, заключающаяся в сочетании хирургических пособий (вскрытие гнойника, дренирование и т.д.) с применением медикаментозных средств. Прогнозирование гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области является одной из актуальных проблем стоматологии

вследствие высокой распространенности этих заболеваний, тяжести клинического течения и возможностью развития угрожаемых жизни осложнений.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область (ЧЛО), абсцессы, флегмоны, одонтогенная инфекция, антибиотикорезистентность.

ABSTRACT

According to literature data, purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region (MFR) account for 40% to 60% of the total number of surgical dental diseases. Issues regarding the organization of care for patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region remain relevant. Currently, the main treatment method for patients with purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region is comprehensive therapy, which involves combining surgical procedures (abscess incision, drainage, etc.) with the use of pharmacological agents. Prognosis of purulent-inflammatory processes in the maxillofacial region is one of the pressing issues in dentistry due to the high prevalence of these diseases, the severity of the clinical course, and the possibility of developing life-threatening complications.

Keywords: purulent-inflammatory diseases, maxillofacial region (MFR), abscesses, phlegmons, odontogenic infection, antibiotic resistance.

АННОТАЦИЯ

Адабиёт маълумотларига кўра, юз-жағ соҳасининг (ЮЖС) йирингли-яллиғланиш касалликлари умумий жарроҳлик стоматологик касалликларнинг 40% дан 60% гачасини ташкил этади. Юз-жағ соҳасининг йирингли-яллиғланиш касалликлари бўлган беморларга ёрдам кўрсатишни ташкил этиш муаммолари долзарб бўлиб қолмоқда. Ҳозирги вақтда юз-жағ соҳасининг йирингли-яллиғланиш касалликлари бўлган беморларни даволашнинг асосий усули жарроҳлик муолажаларини (йирингли ўчоқни очиш, дренажлаш ва ҳ.к.) дори-дармон воситаларини қўллаш билан бирга олиб бориладиган комплекс терапия ҳисобланади. Юз-жағ соҳасининг йирингли-яллиғланиш жараёнларини прогнозлаш ушбу касалликларнинг юқори тарқалганлиги, клиник кечишининг оғирлиги ва ҳаёт учун хавфли асоратлар ривожланиш эҳтимоли туфайли стоматологиянинг долзарб муаммоларидан биридир.

Калит сўзлар: Йирингли-яллиғланиш касалликлари, юз-жағ соҳаси (ЮЖС), абсцесслар, флегмоналар, одонтоген ялигланиш, антибиотикларга резистентлик.

Анализ статистических данных, проведенный в Ташкентском государственном стоматологическом институте (ТГСИ), показывает, что пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области составляют значительную долю обращающихся за стоматологической помощью – порядка 15-

20%, а среди больных, нуждающихся в специализированном хирургическом лечении в отделениях ЧЛО, их число превышает 70%. Среди госпитализированных пациентов с диагнозами абсцесса и флегмоны этот показатель колеблется от 25% до 65% [1, 2,6,9]. В условиях ТГСИ проблема оптимизации комплексного лечения данной категории больных не теряет своей актуальности в связи с тенденцией к более тяжёлому течению заболеваний, их генерализации и продолжающимся ростом заболеваемости, числа осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов. Распространенность гнойно-воспалительных заболеваний обусловлена рядом факторов. В большинстве случаев высокий уровень заболеваемости связан с недостаточной информированностью населения о кариесе и его осложнениях, а также с ограниченной доступностью квалифицированной медицинской помощи в отдаленных регионах. Это приводит к тому, что пациенты из сельской местности вынуждены обращаться в административные центры, что влечет за собой потерю времени, задержку оказания неотложной помощи, ухудшение состояния и распространение гнойно-воспалительного процесса на окружающие ткани. Указанные факторы способствуют увеличению числа пациентов с агрессивным течением гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО и распространением инфекции на соседние анатомические области. Затяжное и тяжелое течение патологического процесса приводит к длительной потере трудоспособности, что негативно сказывается на материальном и социальном положении больных. Генерализация инфекции может вызывать такие жизнеугрожающие осложнения, как тромбофлебит лицевых вен, тромбоз кавернозного синуса, медиастинит, сепсис и другие, включая случаи летальных исходов [3, 4, 5,6,8,10].

Цель исследования. Осуществить мониторинг клинических случаев гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов, получавших специализированную медицинскую помощь в отделении челюстно-лицевой хирургии Ташкентского Государственного стоматологического института в течение 2022-2023 годов.

Материалы и методы исследования.Настоящее исследование базируется на анализе клинических случаев пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области (ЧЛО), находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института (ТГСИ) в период с 2022 по 2023 гг. За указанный период под наблюдением исследователей находилось 750 пациентов данной категории.

Методы обследования и лечения.При поступлении в стационар всем пациентам проводился комплексный осмотр дежурным хирургом стоматологом и челюстно-лицевым хирургом. Осуществлялся тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания. Для оценки общего состояния и определения тактики неотложной

помощи выполнялись базовые общеклинические лабораторные исследования крови (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ, определение показателей свертываемости).

Стратегия оперативного вмешательства разрабатывалась индивидуально для каждого пациента коллегиально с анестезиологом. При наличии сопутствующей патологии, требующей дополнительной оценки, привлекались другие узкие специалисты. По клиническим показаниям проводились дополнительные инструментальные и специальные методы исследования
(рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография).
В случаях тяжелого общего состояния пациента до проведения хирургического вмешательства осуществлялась предоперационная подготовка, включающая интенсивную инфузионную терапию, направленную на коррекцию водно-электролитного баланса, дезинтоксикацию и стабилизацию функций жизненно важных органов и систем.Хирургическое лечение гнойно-воспалительных очагов, как правило, проводилось под внутривенным наркозом после соответствующей премедикации. В ходе оперативного вмешательства выполнялась ревизия очага с уточнением его локализации, объема поражения и степени распространения гнойно-воспалительного процесса в пределах челюстно-лицевой области. Обеспечивалось адекватное дренирование гнойной полости.

Послеоперационный период предусматривал комплексное лечение, включающее:

1. Дезинтоксикационную терапию.
2. Противовоспалительную терапию (с применением нестероидных противовоспалительных средств и/или других препаратов).
3. Десенсибилизирующую терапию.
4. Этиотропную антибактериальную терапию (выбор антибиотиков осуществлялся с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из гнойного очага, а также клинической картины и тяжести заболевания).
5. Местное лечение послеоперационной раны (включая использование антисептических растворов, сорбционных повязок и других средств, способствующих очищению и заживлению).

Схема лечения динамически корректировалась на основании результатов ежедневного наблюдения за больными, оценки клинической динамики и данных контрольных обследований.

Результаты и обсуждение. Таким образом, анализ данных за период 2023-2024 гг. в отделении челюстно-лицевой хирургии Ташкентского Государственного стоматологического института показал, что на стационарном лечении находилось 750 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с различными формами гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Среди них 350 (46,7%) пациента являлись жителями города Ташкент, а 400 (53,3%) – сельской местности.

Отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с различными нозологическими формами данной патологии. Распределение пациентов в зависимости от конкретной формы гнойно-воспалительного заболевания представлено в Таблице 1.

Таблица 1.

Данные о распределении больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области в зависимости от формы заболевания и пола

Клиническая форма	Общая доля в структуре (N=750), %	Распределение по полу (от общего числа в этой строке)	Распределение по годам (от общего числа в этой строке)
		Мужчины, %	Женщины, %
Абсцессы и флегмоны	86,90%	59,40%	40,60%
Фурункул	4,50%	58,80%	41,20%
Карбункул	5,50%	61,00%	39,00%
Лимфаденит	3,10%	52,20%	47,80%
ВСЕГО	100,00%	59,20%	40,80%

Согласно данным Таблицы 1, у основной части больных (86,9%) были диагностированы абсцессы и флегмоны ЧЛО. При этом 87% госпитализированных поступили по экстренным показаниям. Абсцессы и флегмоны были преимущественно одонтогенного происхождения и имели различную локализацию, с поражением одной (123 человека, 16,4%) или нескольких (627 человек, 83,6%) анатомических пространств.

Из анамнеза установлено, что большинство больных – 483 человек (83,1%) – за несколько дней до госпитализации обращались за помощью к стоматологу в поликлиники по месту жительства или в частные клиники с жалобами на интенсивную зубную боль и получали там лечение. Однако после временного улучшения, через несколько дней состояние ухудшалось, боль начинала нарастать, появлялась припухлость. При этом 152 (16,9%) госпитализированных отметили, что ранее не обращались к стоматологу даже при болевых ощущениях, занимаясь самолечением. Следует отметить, что из них 117 (77%) человек являлись жителями сельских местностей.

Продолжительность пребывания в отделении составляла от 3 до 7 дней в зависимости от количества поражённых анатомических пространств, общесоматического статуса пациентов, а также эффективности проводимого лечения. В некоторых случаях приходилось вносить изменения в стандартную

схему лечения из-за наличия аллергии или непереносимости пациентом какого-либо лекарственного средства, а также явлений антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры.

За период проведенного мониторинга в отделение было госпитализировано 34 человека с фурункулом и 41 – с карбункулом лица (согласно Таблице 1). При этом среди пациентов с фурункулом (n=34) преобладали мужчины – 20 (61,6%), а среди пациентов с карбункулом (n=41) – 25 (68,8%). По локализации в основном были отмечены фурункулы и карбункулы верхней губы, щёчной и подбородочной областей. При сборе анамнеза также были отмечены случаи самолечения путём прикладывания различных компрессов, мазей, примочек и бесконтрольного приёма антибиотиков, расчёсывания и выдавливания гнойников. Всё это способствовало распространению инфекции в ткани и ухудшению общего состояния больных. Процесс лечения в отделении для этих случаев длился в среднем 3-7 дней.

Обнаружена прямая корреляция между длительностью госпитализации (койко-дни) и такими факторами, как общее состояние больного при поступлении, распространенность патологического процесса и наличие сопутствующих заболеваний, что подтверждается данными в Таблице 2.

Таблица 2.

Корреляция между формой гнойно-воспалительного заболевания ЧЛО и продолжительностью госпитализации

Клиническая форма	Общее число пациентов (n)	Распределение по тяжести состояния (от N), %	Средняя продолжительность госпитализации (койко-дней)*
		Удовл.	Сред. тяж.
Абсцессы и флегмоны (все формы)	652	10,00%	48,60%
Лимфаденит	23	13,00%	87,00%
Карбункул	41	0,00%	24,40%
Фурункул	34	32,40%	67,60%
ВСЕГО	750	10,50%	49,30%

Выводы. Мониторинг клинических данных подтверждает увеличение числа гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, где ведущее место занимают абсцессы и флегмоны различной локализации, преимущественно одонтогенной этиологии. Основными причинами выявленной динамики являются:

неполноценный сбор анамнеза и диагностические ошибки на амбулаторном этапе, промедление с началом адекватного лечения с момента манифестации заболевания, широкое распространение самолечения, а также рост случаев аллергии и формирование антибиотикорезистентности как следствие нерационального использования препаратов. Все это диктует необходимость пересмотра и усовершенствования текущих схем комплексной терапии за счет внедрения наиболее действенных местных и общих лечебных методик.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Шомуродов К.Э. Особенности баланса цитокинов в десневой жидкости при одонтогенной флегмоне челюстно-лицевой области // Врач-аспирант. 2010. №42(5.1). С. 187-192.*
2. *Вагина И.Л., Истомина Н.С., Хеллинская Н.М., Глазков Ю.Б. Современный подход в комплексном лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Лазерная медицина. 2013. Т.17. № 3. С. 20-23.*
3. *Isomov M.M., Shomurodov K.E., Olimjonov K.J., Azimov I.M. Features of etiopathogenesis and the course of inflammatory processes of periapical tissues in women during pregnancy (review of literature) // Biomedicine and practice. 2020. №SI-2. Pp. 833-838.*
4. *Ковалёва Н.С., Забелин А.С., Зузова А.П. Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: фармакоэпидемиологическое и клинико-микробиологическое исследование // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т.13. № 4. С. 360-367.*
5. *Абдуллаев Ш.Ю., Шомуродов К.Э. Использование низкочастотного ультразвука и актовегина в лечении одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области // Врач-аспирант. 2011. №46 (3.3). С. 454-459.*
6. *Агапов В.С., Давыдов А.В. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи: Учебное пособие. М.: Медицина, 2018. 352 с.*
7. *Дурново Е.А., Кудашкина Н.В. Клинико-иммунологические особенности гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Медицинский альманах. 2016. №3 (43). С. 152-155.*
8. *Каминский В.М., Свиридов Е.В. Современные аспекты лечения одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Стоматология. 2019. Т.98. № 3. С. 82-86.*
9. *Nazarov A.A., Saidova M.A. The role of early diagnosis in prevention of severe purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region // European Science Review. 2021. №5-6. Pp. 100-103.*
10. *Petrov V.I., Ivanov P.P. Management of odontogenic maxillofacial infections: a clinical guideline. New York: Springer, 2022. 210 p.*

УДК: 579.8 : 535.8 : 579.222- 035.67 : 572.026

MICROBIAL METABOLITES AS MEDIATORS BETWEEN ORAL MICROBIOTA AND CARDIOVASCULAR DISORDERS

Khujaeva Shakhnoz Absamatovna
Associate professor of Alfraganus University

OG‘IZ BO‘SHLIG‘I MIKROBIOTASI VA YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARI O‘RTASIDAGI BOG‘LIQLIKDA MIKROB METABOLITLARINING VOSITACHILIK ROLI

Xujayeva Shaxnoz Absamatovna
Alfraganus universiteti dotsenti

МИКРОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ КАК МЕДИАТОРЫ МЕЖДУ ОРАЛЬНОЙ МИКРОБИОТОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Хужаева Шахноз Абсаматовна
Доцент Университета Альфраганус

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) remain a major contributor to global morbidity and mortality. Advances in high-throughput omics technologies have expanded our understanding of the human microbiome’s involvement in CVD pathogenesis. While the gut microbiome–CVD relationship has been extensively explored in recent years, the role of the oral microbiome is comparatively less understood, with most research focusing on periodontitis-associated pathogens. This review synthesizes current evidence linking the oral microbiome to CVD, emphasizing key taxa such as *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and exploring oral–gut microbial interactions. Potential pathways through which oral microbiota may contribute to CVD include local and systemic inflammation, immune activation, cytokine release, bacterial translocation into the bloodstream, and the effects of microbial products such as metabolites (e.g., short-chain fatty acids [SCFAs], trimethylamine N-oxide [TMAO], hydrogen sulfide [H_2S], nitric oxide [NO]) and toxins (e.g., lipopolysaccharide [LPS], leukotoxin [LtxA]). These processes are implicated in the development of atherosclerosis, endothelial dysfunction, and other cardiovascular disorders. The application of integrated multi-omics approaches, supported by large-scale longitudinal and interventional studies, will enhance our understanding of the metabolic and functional roles of the oral microbiome in cardiovascular health. Such insights will underpin the creation of targeted preventive strategies and therapeutic interventions to limit progression from cardiovascular risk to overt disease.

Keywords: oral microbiome; gut microbiome; cardiovascular diseases; inflammatory markers; microbial metabolites.

ANNOTATSIYA

Yurak-qon tomir kasalliklari (YQTK) dunyo miqyosida kasallanish va o‘limning asosiy sababchisi bo‘lib qolmoqda. Yuqori samarali omiks texnologiyalarining rivojlanishi inson mikrobiomasining YQTK patogenezidagi ishtiroki haqidagi tushunchamizni kengaytirdi. So‘nggi yillarda ichak mikrobiomasi va YQTK o‘rtasidagi munosabatlar keng ko‘lamda o‘rganilgan bo‘lsa-da, og‘iz mikrobiomasining roli nisbatan kamroq tadqiq etilgan, aksariyat izlanishlar parodontit bilan bog‘liq patogenlarga qaratilgan. Ushbu maqola og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiomasini YQTK bilan bog‘laydigan zamonaviy dalillarni umumlashtiradi, Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum va Aggregatibacter actinomycetemcomitans kabi asosiy taksonlarga e’tibor qaratadi hamda og‘iz-ichak mikrobial o‘zaro ta’sirlarini tahlil qiladi. Og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiotasi YQTKga hissa qo‘shishi mumkin bo‘lgan potentsial yo‘llarga mahalliy va umumiy yallig‘lanish, immunitetning faollashuvi, sitokinlarning ajralishi, bakteriyalarning qon oqimiga o‘tishi va metabolitlar (masalan, qisqa zanjirli yog‘ kislotalari [QZYK], trimetilamin N-oksid [TMAO], vodorod sulfid [H_2S], azot oksidi [NO]) hamda toksinlar (masalan, lipopolisaxarid [LPS], leykotoksin [LtxA]) kabi mikrob mahsulotlarining ta’siri kiradi. Bu jarayonlar ateroskleroz, endotelial disfunksiya va boshqa yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishida ishtirok etadi. Keng qamrovli bo‘ylama va intervension tadqiqotlar bilan qo‘llab-quvvatlanadigan integratsiyalashgan multiomiks yondashuvlarini qo‘llash og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiomasining yurak-qon tomir salomatligidagi metabolik va funksional rollari haqidagi tushunchamizni yanada chuqurlashtiradi. Bunday bilimlar yurak-qon tomir xavfining oshkora kasallikka aylanishini oldini olish uchun maqsadli profilaktika strategiyalari va terapevtik choralarni ishlab chiqishga asos bo‘ladi.

Kalit so‘zlar: og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiomasi; ichak mikrobiomasi; yurak-qon tomir kasalliklari; yallig‘lanish markerlari; mikrob metabolitlari.

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной глобальной заболеваемости и смертности. Достижения в области высокопроизводительных омиксных технологий расширили наше понимание роли микробиома человека в патогенезе ССЗ. Хотя связь между кишечным микробиомом и ССЗ широко изучалась в последние годы, роль микробиома полости рта изучена относительно меньше, причем большинство исследований сосредоточено на патогенах, ассоциированных с пародонтитом. Эта статья обобщает современные данные, связывающие микробиом полости рта с ССЗ, уделяя особое внимание ключевым таксонам, таким как *Porphyromonas gingivalis,*

Fusobacterium nucleatum и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, и исследуя взаимодействие микробов полости рта и кишечника. Потенциальные пути, через которые оральная микробиота может способствовать развитию ССЗ, включают местное и системное воспаление, активацию иммунитета, высвобождение цитокинов, транслокацию бактерий в кровоток и воздействие микробных продуктов, таких как метаболиты (например, короткоцепочечные жирные кислоты [SCFA], триметиламин N-оксид [TMAO], сероводород [H2S], оксид азота [NO]) и токсины (например, липополисахарид [LPS], лейкотоксин [LtxA]). Эти процессы связаны с развитием атеросклероза, дисфункции эндотелия и других сердечно-сосудистых нарушений. Применение интегрированных мультиомиксных подходов, подкрепленных крупномасштабными продольными и интервенционными исследованиями, улучшит наше понимание метаболической и функциональной роли микробиома полости рта в сердечно-сосудистом здоровье. Такие знания послужат основой для разработки целенаправленных профилактических стратегий и терапевтических вмешательств для ограничения прогрессирования от сердечно-сосудистого риска к явному заболеванию.

Ключевые слова: микробиом полости рта; кишечный микробиом; сердечно-сосудистые заболевания; воспалительные маркеры; микробные метаболиты.

1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) remain the foremost cause of mortality worldwide, accounting for an estimated 17.9 million deaths annually according to the World Health Organization (WHO) and representing a leading cause of morbidity and disability [1]. Between 1990 and 2019, the global prevalence of CVDs nearly doubled, reaching approximately 523 million cases, with a parallel rise in CVD-related events and years of life lost [1].

Over the past decade, advances in sequencing technologies and multi-omics approaches -including metabolomics and proteomics - have substantially expanded our understanding of human microbiome–host interactions, shedding light on the microbiome's potential role in CVD pathogenesis [2, 3]. The microbiome is integral to human metabolism and immune system development [4, 5]. Dysbiosis, characterized by alterations in microbial composition, distribution, functional capacity, or metabolic activity [6], has been associated with several CVD-related conditions, including atherosclerosis, heart failure, hypertension, and type 2 diabetes [7, 8].

The oral microbiota represents the second-largest microbial community in the human body, following the gut microbiota. To date, over 772 microbial species have been identified in the oral cavity [9], which encompasses diverse ecological niches such as saliva, the tongue, buccal mucosa, palate, dental surfaces, gingiva, and subgingival and supragingival sites. Each niche harbors distinct microbial communities with specific

functions and varying susceptibility to disease. The oral microbiota contributes to the initial stages of digestion and produces a wide array of primary and secondary metabolites [10, 11].

The circulatory system can serve as a pathway for oral bacteria and their byproducts—including microbial metabolites and endotoxins—to enter the bloodstream, triggering systemic inflammation. These microbial components can stimulate host immune responses, including the release of pro-inflammatory cytokines, thereby amplifying inflammation and affecting multiple organs and tissues [12]. Growing evidence from epidemiological, clinical, and basic science studies supports a link between oral bacteria, their metabolites, and cardiovascular inflammation leading to CVD development [13–15].

This review summarizes current knowledge on the relationship between the oral microbiome and the progression of major CVDs. We examine potential mechanisms, particularly those involving oral microbiota-induced inflammation, immune modulation, and microbial metabolite production, and explore future directions for oral microbiome-targeted strategies in CVD prevention and management.

2. Oral Microbiome and CVDs

Interactions between Periodontitis, Oral microbiota, and CVDs

Extensive research has identified specific oral bacteria as key contributors to periodontal infections, and both epidemiological and mechanistic studies have established strong associations between periodontitis and cardiovascular diseases (CVDs), particularly atherosclerosis and thromboembolic events [16].

Dental plaque—bacterial biofilms that form on teeth and gingival surfaces—constitutes the primary etiological factor in periodontitis, a chronic inflammatory condition marked by progressive destruction of gingival connective tissue, periodontal ligaments, and alveolar bone. These biofilms are largely composed of *viridans* group streptococci [17], along with several anaerobic species such as *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*, which are major pathogens in chronic periodontitis [18, 19]. Periodontitis can act as a microbial reservoir, enabling bacteria to enter the bloodstream via ulcerated, inflamed gingival pockets and the pocket epithelium, thereby gaining access to the gingival microcirculation [17]. The severity of bacteremia in chronic periodontitis correlates directly with the extent of gingival inflammation [20], and elevated levels of *Streptococcus mutans* and *P. gingivalis* have been observed alongside the progression of periodontal disease and systemic inflammation [21, 22].

Meta-analyses from large-scale population studies have identified periodontitis as a significant risk factor for both peripheral and carotid atherosclerotic CVD [23–25]. Evidence indicates that periodontitis markedly increases the likelihood of atherosclerotic plaque formation; for example, a prospective U.S. study reported a 25% higher risk of plaque development among individuals with periodontitis [26]. Similarly, findings from

the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study demonstrated that periodontal disease is significantly associated with elevated stroke incidence, with hazard ratios (HRs) of 2.6 for cardioembolic stroke and 2.2 for thrombotic stroke [27]. Periodontitis has also been linked to heart failure, coronary heart disease, and hypertension [28, 29]. Recent studies suggest shared metabolic pathways between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular diseases, pointing toward interconnected biological mechanisms [30].

While previous research has documented the role of specific pathogenic oral bacteria in periodontitis and the established association between periodontitis and CVD, the direct relationship between overall oral microbiota composition and CVD remains insufficiently explored. Clarifying the mechanistic pathways that connect oral microbial communities to cardiovascular outcomes requires further investigation [31]. Additionally, more studies are needed to determine whether periodontal therapy can reduce CVD risk and to identify the extent to which oral microbiota-related mechanisms contribute to any observed protective effects.

Specific Oral Bacterial Taxa and CVD

Multiple human studies have demonstrated that the relative abundance of *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Aggregatibacter*, and *Campylobacter* in the oral cavity is associated with cardiovascular disease (CVD) (Table 1). These pathogenic taxa share several common traits: they are anaerobic or facultative anaerobic, produce outer membrane vesicles, possess extracellular proteolytic enzymes, utilize amino acids through anaerobic fermentation, and generate harmful metabolites. Such characteristics enable them to degrade periodontal tissues and gain access to the bloodstream. Their tissue-destructive capabilities may account for the detection of these bacteria - or their DNA - in serum and within arterial walls. Notably, many of these organisms are also strongly linked to periodontitis.

Bacterial components, particularly DNA, have been identified in cardiovascular tissues, especially within atherosclerotic plaques. A meta-analysis of data from 1,791 individuals across 63 studies revealed the presence of 23 distinct oral commensal bacteria within atherosclerotic plaques in patients undergoing interventional procedures [32]. The detection of bacterial material in such plaques has drawn significant attention, but even more compelling evidence comes from studies in which viable periodontal pathogens were isolated from atheromatous tissue. For instance, Kozarov et al. successfully cultured *P. gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* from atheromatous plaques incubated with primary human coronary endothelial cells [33]. Moreover, in vitro studies have confirmed that periodontal pathogens can invade cardiovascular cell types, including aortic and cardiac endothelial cells [34].

For these oral bacterial species, the ability to survive in anaerobic environments and their association with inflammatory processes are considered critical factors.

However, their precise role in CVD development, as well as the underlying biological mechanisms, remains incompletely understood.

Table 1.

Human studies examining the association between cardiovascular diseases and the oral microbiome

Author, Year	Location	Sample Size	Sample Site	Methods	Findings	Specific Quality Features
Hernández-Ruiz et al., 2024 [35]	Mexico	Patients with myocardial infarction (n = 16)	Supragingival dental plaque	16S, V3–V4	A positive and significant correlation of blood TMAO levels with oral Porphyromonas was identified in patients with myocardial infarction.	N
Rao et al., 2023 [36]	India	Patients with CAD (n = 12)	Subgingival plaque	16S, V3–V4	Twenty-two bacterial genera were shared between subgingival and atherosclerotic plaques, with Acinetobacter being dominant.	N
Schulz et al., 2021 [37]	Germany	Patients with CVD (n = 102)	Subgingival plaque	16S, V3–V4	One biomarker of Saccharibacteria phylum (class: TM7-3; order: CW040; family: F16) was associated with the incidence of a secondary CV event.	N
Leskelä et al., 2020 [38]	Germany	Controls (n = 100), patients with stroke (n = 98); total (n = 198)	Saliva	Targeted qPCR sequencing	Specific oral bacteria A. actinomycetemcomitans concentration ↑ in ischemic stroke cases compared to controls. IgG against A.	Cases matched controls in terms of age and sex.

					actinomycetemcomitans is one of the main determinants of LPS neutralizing capacity.	
Perry et al., 2020 [39]	New Zealand	Patients with atherosclerosis (n = 100)	Saliva	Targeted qPCR	Acute stroke patients were at increased risk of colonization from respiratory pathogens. The presence of these pathogens in saliva in one month was associated with adverse respiratory events.	N
Nikolaeva et al., 2019 [40]	Russia	Patients with angina pectoris (n = 15), with acute myocardial infarction (n = 15), with chest pain but no CAD (n = 15); total (n = 45)	Oral plaque	Targeted 16S sequencing	In acute myocardial infarction patients, the frequency of P. gingivalis, T. forsythia, and A. actinomycetemcomitans detection was significantly higher than in participants without CVD.	N
Su et al., 2019 [41]	Japan	Total sample (n = 70)	Tongue dorsum	Targeted PCR sequencing	Subjects with medical histories of stroke and heart disease exhibited a trend toward higher P. gingivalis positive rates on the tongue dorsum than those without such disorders.	N
Liljestrand et al., 2018 [42]	Finland	Controls (n = 123), stable CAD (n = 184),	Subgingival plaque	DNA hybridization	Periodontal pathogens such as A. actinomycetemcomi	Multivariable adjustment for age,

		ACS (n = 169), ACS-like no CAD (n = 29); total (n = 505)			tans and the antibody levels to these pathogens were associated with coronary artery disease and acute coronary syndrome.	gender, and CVD risk factors.
Ziebolz, Rost et al., 2018 [43]	Germany	Patients undergoing surgery for aortic valve stenosis (n = 10)	Subgingival plaque	Targeted PCR sequencing	Demonstrated the presence of periodontal bacterial DNA in human cardiac tissue. Identified correlations of inflammatory proteins and infection markers with valvular heart disease.	N
Ziebolz, Jahn et al., 2018 [44]	Germany	Patients undergoing surgery for aortic valve stenosis (n = 30)	Subgingival plaque	Targeted PCR sequencing	Periodontal pathogen DNA (e.g., P. gingivalis, C. rectus, P. intermedia, F. nucleatum) was found in atrial and myocardial tissue and linked to tissue inflammation.	N
Kannosh et al., 2018 [45]	Serbia	Patients with atherosclerosis (n = 100)	Subgingival plaque	Targeted 16S sequencing	Detected periopathogenic bacteria in subgingival and atherosclerotic plaque (P. gingivalis, P. intermedia, T. forsythensis). Patients' ages could have influenced findings.	N
Mahalakshmi et al., 2017 [46]	India	Patients with atherosclero	Subgingival plaque	Targeted 16S sequencing	Statistical significance observed for the	N

		sis (n = 65), with periodontitis but no systemic disease (n = 59), controls (n = 100); total (n = 224)			prevalence of P. gingivalis, T. forsythia, T. denticola, and P. nigrescens both in subgingival and atheromatous plaque. Significant odds and risk ratios for atherosclerosis were noted.	
Boaden et al., 2017 [47]	UK	Patients with stroke (n = 50)	Saliva, buccal mucosa, tongue, gingiva, hard palate	16S, V1–V9	Described oral flora during the first 2 weeks after stroke; 14 of the 20 most common phylotypes were Streptococcus species, with S. salivarius being the most common. Oral health deteriorated during the study period.	N
Mougeot et al., 2017 [48]	USA	Patients with CVD (n = 42)	Coronary artery tissue and femoral artery tissue	16S, V3–V4	The most abundant species were P. gingivalis, E. faecalis, and F. magna.	N
Fåk et al., 2015 [49]	Sweden	Asymptomatic atherosclerosis (n = 35), symptomatic atherosclerosis (n = 27), controls (n = 30); total (n = 92)	Whole mouth swab	16S, V1–V2	Abundance of Anaeroglobus in the oral cavity could be linked to symptomatic atherosclerosis.	Cases matched controls in terms of age and sex.
Serra e Silva Filho et al., 2014 [50]	Brazil	Patients with periodontitis and	Subgingival plaque	16S, V1–V9	Periodontal pockets and atheromatous plaques shared microbial diversity,	N

		atherosclerosis (n = 18)			including 17 identical phylotypes such as P. gingivalis, T. vincentii, and F. nucleatum, indicating possible bacterial translocation.	
Koren et al., 2011 [51]	Sweden	Controls (n = 15), patients with atherosclerosis (n = 15); total (n = 30)	Oral cavity swab	16S, V1–V2	Identified Chryseomonas, Veillonella, and Streptococcus in atherosclerotic plaques. The combined abundance of Veillonella and Streptococcus in plaques correlated with their oral abundance.	Controls matched by sex.

Porphyromonas gingivalis

P. gingivalis, a Gram-negative oral anaerobe, is widely recognized as a key etiologic agent in the onset and progression of severe periodontitis [52]. It has been detected in both subgingival plaque and coronary artery atherosclerotic lesions [46, 50]. Elevated *P. gingivalis* levels in oral samples have been reported in patients with coronary heart disease [40, 45, 46, 50], coronary artery disease [49], valvular heart disease [43], and in individuals with a history of CVD [41]. Furthermore, evidence links *P. gingivalis* to the citrullination of host self-antigens, contributing to the pathogenesis of rheumatoid heart disease [17].

Animal studies indicate that *P. gingivalis* can accelerate atheroma development and promote fatty streak formation in the aortas of rabbits [53]. Mechanistically, *P. gingivalis* is known to disrupt innate immune function and initiate robust inflammatory responses [52]. Its lipopolysaccharide selectively activates host immune defenses, amplifying pro-inflammatory pathways. In addition, the bacterium exhibits convertase-like enzymatic activity and manipulates complement–TLR interactions, enabling immune evasion. This persistence facilitates a shift toward a dysbiotic periodontal microbiota, ultimately driving inflammatory periodontitis [52].

Serological studies have demonstrated that higher serum concentrations of anti-*Porphyromonas* antibodies are positively associated with increased cardiovascular risk [54, 55].

Fusobacterium nucleatum

The genus *Fusobacterium* comprises Gram-negative anaerobes that commonly inhabit both the oral cavity and gastrointestinal tract [51, 56], with particularly high abundance in dental plaque [57]. Elevated levels of *Fusobacterium* have been observed in subgingival samples from patients with valvular heart disease [43, 44], and various *Fusobacterium* species have been detected in subgingival plaque, coronary artery atherosclerotic lesions [50], and carotid artery plaques [32, 51, 58]. Both the oral and gut microbiota may serve as sources for *Fusobacterium* colonization in carotid artery plaques [59, 60].

Among the genus, *F. nucleatum* is the most studied and has been linked to an increased risk of carotid artery atherosclerotic plaque formation [59,60]. A recent study reported that higher antibody titers against *F. nucleatum* were significantly associated with a greater incidence of coronary heart disease, even after adjusting for established risk factors [61].

Integrated multi-omics research combining gut microbiome profiling and serum proteomics has shown a positive association between *F. nucleatum* and several inflammatory proteomic markers—such as CXCL9 and TNFRSF9—that are implicated in immune activation during bacterial infection. These inflammatory mediators may partially explain the observed link between *F. nucleatum* and carotid artery plaques [59, 60]. Additionally, *Fusobacterium* species are proteolytic and produce cytotoxic end products. They are associated with alterations in plasma metabolites, including lysophosphatidylcholines (LPCs), lysophosphatidylethanolamines (LPEs), and diacylglycerols (DGs), which have also been linked to increased carotid plaque risk [59]

Aggregatibacter actinomycetemcomitans

Aggregatibacter actinomycetemcomitans is a facultative anaerobic, Gram-negative rod that often exhibits a coccoid morphology. Its facultative anaerobic nature enables it to act as an early colonizer of the periodontium, and it is frequently detected in the oral cavity—particularly in subgingival plaque from individuals with aggressive periodontitis [57]. This species has also been identified in both subgingival plaque and atherosclerotic lesions of the coronary arteries [45], suggesting a potential role in cardiovascular pathology.

Increased relative abundance of *A. actinomycetemcomitans* has been reported in saliva from patients with ischemic stroke [38], as well as in subgingival or periodontal pocket samples from individuals with acute coronary syndrome, coronary artery disease [42], and valvular heart disease [43, 44]. Elevated serum concentrations of anti-*A. actinomycetemcomitans* antibodies have also been associated with heightened cardiovascular risk and a greater likelihood of future coronary heart disease events [55].

The subspecies of *A. actinomycetemcomitans* differ in virulence traits, such as their ability to induce cytotoxicity in leukocytes and monocytes. Notably, *A. actinomycetemcomitans* produces leukotoxin (LtxA), a member of the RTX (repeats-in-toxin) family, which specifically targets human leukocytes by binding to the β2 integrin lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) on white blood cells, leading to cell death [62]. This immune evasion strategy undermines host defenses and enhances bacterial pathogenic potential. Furthermore, this species can produce immunoglobulin proteases and collagenase, which contribute to tissue destruction and disease progression [57].

Prevotella intermedia

Prevotella intermedia is a slow-growing, anaerobic, Gram-negative rod with a coccoid morphology [57]. Along with related species such as *Prevotella nigrescens* and *Prevotella loescheii*, it has been detected in oral sites—including subgingival plaque—and in coronary artery atherosclerotic lesions [63]. Several studies have reported positive associations between various *Prevotella* species (identified in whole-mouth samples [49] and subgingival samples [46,50]) and coronary artery disease. Additionally, *Prevotella* spp. have been linked to valvular heart disease [43, 44], underscoring their potential role in cardiovascular pathology.

Among this genus, *P. intermedia* is one of the most extensively studied in relation to CVD. It produces lipase during invasion of the periodontium and exhibits a proteolytic metabolism, breaking down proteins to sustain growth and virulence in host tissues [57]. These enzymatic activities contribute to inflammation and tissue degradation, further implicating *P. intermedia* in the pathogenesis of both periodontal and cardiovascular diseases.

Treponema denticola

Treponema denticola is an anaerobic spirochete commonly associated with chronic periodontitis [64], with its primary habitat being the gingival crevice. In patients with coronary artery disease, an increased relative abundance of *Treponema* species has been reported in both subgingival plaque and whole-mouth samples [49]. Notably, *T. denticola* has been detected in both coronary artery plaque and subgingival plaque [40, 45, 46], suggesting its potential role in the pathogenesis of coronary artery disease.

As an invasive spirochete, *T. denticola* has demonstrated in animal studies the capacity to penetrate gingival tissues, disseminate via the bloodstream, and invade cardiovascular endothelium in medium- and large-caliber arteries, including the aorta, coronary, and carotid arteries [65]. A key virulence factor, chymotrypsin-like proteinase (Td-CTLP), activates matrix metalloproteinases (particularly pro-MMP-8 and pro-MMP-9), thereby facilitating the degradation of extracellular matrix components. This proteolytic activity is central to tissue remodeling and inflammation. Additionally, Td-CTLP can degrade essential proteinase inhibitors, such as TIMP-1, TIMP-2, and α-1-

antichymotrypsin, as well as complement component C1q, contributing to immune evasion and tissue damage.

Several other oral microorganisms - such as *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Parvimonas micra*, and *Eubacterium timidum* - have also been implicated in oral dysbiosis and CVD. However, most research to date has concentrated on bacterial taxa directly associated with periodontitis [66, 67]. This narrow focus underscores the need for broader investigations into the role of the entire oral microbiome at the community level in cardiovascular health. Future studies should also explore the contributions of less-studied oral taxa to CVD pathogenesis and elucidate their underlying biological mechanisms.

3. Oral Microbiome and Gut Microbiome

There is a notable overlap between the oral and gut microbiota, with an estimated 45% of microbial species shared between these two ecosystems [68,69]. The oral microbiome is dominated by five major bacterial phyla—*Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Fusobacteriota* [70]—several of which, including *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Actinobacteria*, are also abundant in the gut. The dominant genera in the oral cavity can vary by geographic region; for example, *Neisseria* is most common in Chinese populations, *Veillonella* in Canadian populations, and *Prevotella* in Qatari populations [71, 72].

Although the precise mechanisms of oral–gut microbiome interactions in CVD remain incompletely understood, current evidence suggests that oral bacteria can influence gut dysbiosis either through direct translocation to the gastrointestinal tract or via systemic pathways. A large-scale, multi-country study using bioinformatic analyses estimated that approximately 10% of oral bacteria are capable of successfully colonizing the gut [73]. Our previous work on the gut microbiome identified the opportunistic oral pathogen *Fusobacterium nucleatum* in the gut, where it was positively associated with arterial plaque formation [59, 60].

Most mechanistic studies to date have been animal-based, typically involving oral inoculation of microbiota followed by monitoring changes in gut composition. For example, oral administration of *F. nucleatum* to healthy mice resulted in increased gut abundance of *F. nucleatum* and elevated autophagy markers in colorectal tissues, effects that were mitigated or abolished by antibiotic treatment (e.g., metronidazole) [74]. The transfer of opportunistic pathogens appears more frequent in individuals with underlying health conditions, and certain species, such as *F. nucleatum* subspecies, may facilitate this transfer and exacerbate disease severity [74].

Other examples linking the oral and gut microbiomes in CVD include oral microbiota–mediated shifts in gut *Bacteroidetes* and *Firmicutes* ratios, which are important biomarkers in coronary heart disease and stroke [75, 76]. In animal models, oral administration of *Porphyromonas gingivalis* has been shown to alter gut microbial composition, notably increasing *Bacteroidetes* while reducing *Firmicutes*, along with

enhancing intestinal permeability and impairing barrier integrity [77]. In C57BL/6 mice, oral inoculation with *P. gingivalis* decreased the relative abundance of *Bacteroidetes* in the gut [78].

Taken together, these findings support the hypothesis that the oral microbiota can influence gut microbial composition and contribute to CVD progression. This relationship also presents therapeutic opportunities; for instance, oral microbiota transplantation (OMT) has shown potential in reversing harmful alterations in both oral and gut microbiota [67], suggesting possible benefits in CVD prevention and management.

4. Potential Mechanisms by Which the Oral Microbiota Influence CVDs

Oral Microbial Translocation

One well-supported mechanism linking oral microbiota dysbiosis to cardiovascular disease (CVD) is the translocation of oral bacteria—particularly pathogenic species—into the systemic circulation [17]. Periodontal inflammation increases the permeability of gingival blood vessels, enabling oral bacteria to enter the bloodstream, colonize atherosclerotic plaques, and amplify inflammatory responses.

Evidence from both human and animal studies substantiates this mechanism. DNA, RNA, or antigens from oral commensal bacteria, including *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Veillonella* spp. [45, 51, 79], have been detected in atheromatous plaques, suggesting that these organisms can reach and inhabit vascular lesions. Notably, Kozarov et al. (2005) demonstrated the presence of viable *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in atheromatous tissue cultured with primary human coronary endothelial cells, providing compelling evidence for bacterial translocation [33]. In another study, 23 distinct oral commensal bacteria were identified within atherosclerotic plaques in patients undergoing interventional procedures [32].

Animal model studies have confirmed the causal role of *P. gingivalis* in arterial endothelial invasion and atherosclerotic plaque formation. Inoculation with *P. gingivalis* in mice resulted in lesion development, while treatment with metronidazole completely prevented atherosclerotic lesions in mice fed a normal diet and markedly reduced lesion severity in those on a high-fat diet [80].

A secondary pathway may involve oral–gut microbiota transfer, whereby oral bacteria disrupt gut microbial balance, increase intestinal permeability, and promote bacterial translocation. This process can facilitate the leakage of endotoxins across compromised gut barriers into the bloodstream, contributing to chronic systemic inflammation and CVD progression [17, 81].

Inflammation and Immune Responses

Alterations in the oral microbiota can drive both local and systemic inflammation, influencing cardiometabolic health and accelerating CVD progression [82]. Dysbiosis and elevated periodontal pathogen levels stimulate immune responses involving

neutrophils, macrophages, dendritic cells, and γδ T cells, which release pro-inflammatory mediators [83]. The persistence of these immune responses sustains a harmful feedback loop, perpetuating inflammation and microbial imbalance [83].

Inflammatory oral lesions and elevated bacterial loads promote the systemic release of cytokines, which contribute to atherosclerotic plaque formation and progression [17]. This systemic inflammatory state is characterized by elevated acute-phase proteins, pro-inflammatory cytokines and chemokines—such as interleukin-6 (IL-6)—and fibrinogen [84]. Furthermore, oral bacteria entering the bloodstream or causing gut dysbiosis through oral–gut microbial transfer can intensify systemic inflammation, further promoting CVD development [73, 77].

Lipopolysaccharide (LPS)

Lipopolysaccharide (LPS), an endotoxin found in the outer membrane of Gram-negative bacteria, plays a pivotal role in promoting inflammation and thereby contributing to atherosclerosis. LPS can translocate from the oral cavity into the circulation, causing endotoxaemia and endothelial dysfunction [85]. Once in the bloodstream, LPS follows a transfer cascade—binding first to lipopolysaccharide-binding protein (LBP), then to CD14, and finally to toll-like receptor 4 (TLR4). This interaction activates inflammatory pathways, leading to the release of pro-inflammatory cytokines from target cells [86].

TLR4 expression has been detected in human atherosclerotic plaques and shown to promote atherogenesis in mouse models [87, 88]. Elevated serum levels of LPS or LBP have been associated with increased CVD risk [89, 90]. Moreover, *P. gingivalis*, a keystone periodontal pathogen, secretes LPS that interferes with polymorphonuclear leukocyte function by interacting with adhesion molecules such as IL-8, ICAM-1, and E-selectin. This interference disrupts leukocyte recruitment, impairs immune defenses, and enables persistent inflammation [91,92]

Cytokines

Pro-inflammatory cytokines are pivotal mediators linking the oral microbiome to inflammatory atherosclerosis. Epidemiological studies have shown that elevated concentrations of cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) are associated with an increased risk of cardiovascular disease [93, 94]. Many of these cytokines have documented associations with specific oral pathogens. For instance, human 16S rRNA sequencing studies have revealed that oral *Porphyromonas* is positively correlated with salivary cytokines including IL-1β, IL-2, IL-8, and IL-13, while *Fusobacterium* correlates with IL-1β [95]. Similarly, *Streptococcus* species have been linked to elevated levels of multiple cytokines, such as IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, and IL-17 [96].

The extensively studied periodontal pathogen *P. gingivalis* produces autoinducer-2, which stimulates IL-8 secretion in oral epithelial cells [97]. IL-8, together with IL-6 and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), has been implicated in endothelial

dysfunction—characterized by increased procoagulant activity, mononuclear cell adhesion, and upregulation of cell adhesion molecules [98, 99]. Both *P. gingivalis* and *F. nucleatum* can activate macrophages, neutrophils, and monocytes, inducing the production of TNF-α, IL-6, and IL-8 [96]. In murine models, *P. gingivalis* infection has been shown to promote macrophage infiltration and upregulation of inflammatory mediators such as CD40, interferon-gamma (IFN-γ), IL-1β, IL-6, and TNF-α in atherosclerotic lesions, with attenuated responses in immunodeficient mice [100].
Bacterial surface components can further stimulate the production of a wide range of inflammatory mediators and cytokines, thereby sustaining both local and systemic inflammation [101, 102]. These effects are mediated via several inflammatory pathways, including matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), nuclear factor kappa-B (NF-κB), and basic helix–loop–helix ARNT-like 1 (BMAL1) [22, 103]. Under stimulation by pro-inflammatory mediators such as TNF-α, IL-6, and transforming growth factor-β (TGFβ), epithelial and immune cells increase production of reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species, and matrix metalloproteinases, further activating NF-κB signaling and amplifying inflammation [104].

Beyond the pathogens described above, a range of oral bacterial species are capable of provoking harmful inflammatory responses involving both innate and adaptive immunity [105]. Although the interplay between the oral microbiota and pro-inflammatory cytokines is well established, the precise mechanisms—particularly the contributions of periodontal leakage and bacterial translocation to systemic cytokine levels—require further investigation.

Modulation of Platelet Aggregation

Another plausible mechanism by which the oral microbiota may influence CVD progression is through the modulation of platelet aggregation, a process that can enhance inflammation and contribute to atherogenesis and thromboembolic events.

Oral bacteria can stimulate platelet activation directly, via surface interactions, or indirectly, through the release of platelet-activating factors. For example, viridans group streptococci (VGS)—including *Streptococcus sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mutans*, and *S. mitis*—have been shown in vitro to promote platelet adhesion and aggregation through various surface proteins, such as platelet aggregation-associated protein (PAAP), serine-rich glycoproteins, adhesins, and glucosyltransferases [106–109]. Furthermore, immune responses elicited by oral bacteria can themselves induce platelet activation [107].

Activated platelets contribute to local thrombus formation, platelet depletion, and the release of pro-inflammatory cytokines and mediators, thereby reinforcing inflammation, promoting atherosclerotic plaque development, and increasing the risk of thrombosis [110].

Oral Microbial Metabolites

Trimethylamine N-Oxide (TMAO)

Trimethylamine N-oxide (TMAO) is a well-established pro-atherogenic metabolite that contributes to cardiovascular disease (CVD) progression. Its detrimental cardiovascular effects include inhibition of reverse cholesterol transport, suppression of bile acid synthesis [111], promotion of platelet hyperreactivity and thrombotic potential [112, 113], and induction of vascular inflammation [114].

TMAO is produced through a two-step process involving both microbial and host metabolism. Initially, dietary choline and carnitine are converted into trimethylamine (TMA) by microorganisms; this is followed by hepatic oxidation of TMA to TMAO. While the gut microbiota is the primary source of TMA, recent evidence indicates that oral bacteria—particularly *Prevotella* and *Fusobacterium*—are also capable of producing TMA. Clinical studies have shown that individuals with periodontal disease exhibit elevated TMAO levels, implicating oral pathogens as a contributing factor to increased cardiovascular risk [115]. Moreover, a recent investigation reported a significant association between oral microbiome composition and TMAO levels in patients with myocardial infarction [35].

Short-Chain Fatty Acids (SCFAs)

Short-chain fatty acids (SCFAs) are key microbial metabolites that influence host physiology by modulating gluconeogenesis, lipid metabolism, and inflammatory pathways [116]. In the oral cavity, bacterial genera such as *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, and *Prevotella* [117] utilize carbohydrate-active enzymes to degrade dietary carbohydrates into SCFAs, which support their metabolic needs [118].

SCFA production is strongly influenced by dietary habits, with high sugar intake altering oral microbiota composition and SCFA output [119]. The role of SCFAs in cardiovascular health is complex. Systemically, SCFAs exert anti-inflammatory effects by inhibiting NF-κB and Akt signaling, reducing pro-inflammatory cytokine production [76], and modulating epigenetic and receptor-mediated pathways—such as histone deacetylase (HDAC) inhibition and activation of G protein-coupled receptors (GPRs)—which confer cardiovascular protection [120]. However, in the oral cavity, SCFAs can alter the expression of connexins and adhesion proteins, potentially impairing epithelial cell function [121], even as they maintain systemic anti-inflammatory benefits that may aid cardiovascular health.

Nitric Oxide (NO)

Nitric oxide (NO) is a vasodilatory molecule that plays a critical role in maintaining vascular homeostasis. It lowers blood pressure, protects endothelial integrity, mitigates atherosclerosis progression, and modulates inflammatory processes in the vasculature [122]. NO deficiency is strongly associated with increased cardiovascular risk and serves as a predictive biomarker for CVD events [123].

The oral microbiota significantly contributes to systemic NO bioavailability by reducing dietary nitrate (NO_3^-) to nitrite (NO_2^-), which can then be converted to NO—

particularly when endogenous nitric oxide synthase (NOS) activity is insufficient [124]. Changes in oral microbiome composition can therefore have a substantial impact on systemic NO levels, influencing CVD progression [125].

Hydrogen Sulfide (H_2S)

Hydrogen sulfide (H_2S) is an endogenous gaseous signaling molecule involved in cardiovascular regulation [126]. It exerts antioxidant, anti-inflammatory, and vasoprotective effects, improves insulin sensitivity, and helps regulate blood pressure and atherosclerosis [127]. Elevated systemic H_2S levels have been associated with protection against hypertension and diabetic cardiomyopathy [128], and may act synergistically with NO to enhance cardiovascular benefits [129].

However, the role of H_2S in the oral cavity presents a paradox. While systemic H_2S generally confers cardiovascular protection, elevated local concentrations in the oral environment have been linked to increased oral inflammation [130]. Proteolytic oral bacteria—particularly *Prevotella* and *Porphyromonas*—can produce H_2S by metabolizing sulfur-containing amino acids [126]. In health, oral H_2S levels remain low, but in disease states with elevated microbial loads, production rises significantly [131]. The extent to which oral microbiota-derived H_2S influences systemic H_2S concentrations and cardiovascular outcomes remains unclear and warrants further investigation [132].

Potential Influences of Genetic, Environmental, and Other Factors on the Oral Microbiota–CVD Relationship

Recent omics-based research has shown that host genetic variation can influence the composition of the oral microbiome and potentially modulate the growth of specific bacterial taxa. Polymorphisms in genes such as *APPL2* (adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper motif isoform 2) and *SLC2A9* (solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9)—both closely associated with obesity and insulin resistance—have been linked to shifts in the abundance of several oral bacterial groups, including *Prevotella* species. These genetic variants may regulate bacterial proliferation through mechanisms involving host microRNAs [133, 134].

Conversely, changes in microbiota composition and function have also been implicated in disease pathogenesis via epigenetic modifications, including DNA methylation, histone alterations, and regulation by noncoding RNAs [135].

In addition to host genetic influences, various external factors—such as environmental exposures, lifestyle behaviors, and socioeconomic conditions—can shape oral microbiome composition and, in turn, impact the oral microbiota–CVD relationship. For example, certain bacteria enriched in the oral microbiomes of smokers, including *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema*, and *Veillonella*, have been positively associated with cardiovascular outcomes [63, 136]. These findings underscore the need for future research to incorporate multidisciplinary approaches that account for multiple

external determinants when examining the complex interplay between the oral microbiome and CVD risk.

5. Research Gaps and Future Directions

Although a substantial body of evidence links the human microbiome to diverse CVD outcomes, research has predominantly focused on the gut microbiome, while the role of the oral microbiome in CVD pathogenesis remains less explored—despite growing interest. The oral cavity differs considerably from the intestinal environment, and mechanisms established for gut microbiota-mediated CVD effects may not fully translate to oral microbial communities. Moreover, because the oral microbiota is positioned upstream in the digestive tract, it can directly influence gut microbial composition and function. These anatomical and ecological distinctions suggest that the gut and oral microbiomes may contribute to CVD progression via both shared and unique mechanisms, which warrants dedicated investigation.

Most existing studies on the oral microbiome–CVD link are cross-sectional and tend to focus on specific pathogens associated with periodontitis or other oral diseases. Two critical gaps persist:

1. The contribution of alterations in the overall oral microbiome community structure—including bacteria beyond known periodontal pathogens—to CVD development remains poorly characterized.
2. The mechanisms by which oral dysbiosis or oral microbiome changes, independent of clinical periodontal disease, influence CVD onset and progression are not yet fully understood.

Addressing these questions will require large-scale, prospective population-based studies and well-designed intervention trials to establish causal relationships and validate proposed pathophysiological mechanisms.

Integrative multi-omics approaches—including metagenomics, metatranscriptomics, metabolomics, and proteomics—combined with standardized, comparable methodologies, will be crucial for advancing our understanding of the metabolic and functional roles of the oral microbiome in cardiovascular health. Such comprehensive analyses will help clarify inflammatory and metabolic pathways linking oral microbial alterations to CVD risk. Ultimately, these insights could facilitate the development of targeted preventive strategies and therapeutic interventions aimed at reducing the progression from elevated cardiovascular risk to clinical disease.

6. Conclusions

In conclusion, accumulating evidence underscores the important role of the oral microbiome in the onset and progression of cardiovascular diseases (CVDs). This review has highlighted several well-recognized CVD-associated oral bacteria—such as *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*—and examined the underlying biological mechanisms linking these microorganisms to cardiovascular pathology.

The pathways through which the oral microbiota may contribute to CVD development include both local and systemic inflammation, immune activation and cytokine release, translocation of oral bacteria into the circulation, and the production of microbial metabolites (e.g., TMAO, SCFAs, NO, H_2S) and toxins (e.g., LPS). While significant progress has been made in elucidating these mechanisms, critical knowledge gaps remain—particularly regarding the effects of broader oral microbiome alterations beyond known periodontal pathogens.

Addressing these gaps will require large-scale, longitudinal studies and integrative multi-omics approaches to better define the causal relationships and functional consequences of oral microbiome changes in CVD. Such insights will be pivotal for the development of targeted preventive strategies and novel therapeutic interventions aimed at reducing CVD risk and slowing disease progression, ultimately improving cardiovascular health outcomes.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Roth, G.A.; Mensah, G.A.; Johnson, C.O.; Addolorato, G.; Ammirati, E.; Baddour, L.M.; Barengo, N.C.; Beaton, A.Z.; Benjamin, E.J.; Benziger, C.P.; et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. J. Am. Coll. Cardiol.* ***2020****, 76, 2982–3021. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
2. *Witkowski, M.; Weeks, T.L.; Hazen, S.L. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. Circ. Res.* ***2020****, 127, 553–570. [Google Scholar] [CrossRef]*
3. *The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: Dynamic Analysis of Microbiome-Host Omics Profiles during Periods of Human Health and Disease. Cell Host Microbe* ***2014****, 16, 276–289. [Google Scholar] [CrossRef]*
4. *Honda, K.; Littman, D.R. The Microbiota in Adaptive Immune Homeostasis and Disease. Nature* ***2016****, 535, 75–84. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
5. *Shreiner, A.B.; Kao, J.Y.; Young, V.B. The Gut Microbiome in Health and in Disease. Curr. Opin. Gastroenterol.* ***2015****, 31, 69–75. [Google Scholar] [CrossRef]*
6. *DeGruttola, A.K.; Low, D.; Mizoguchi, A.; Mizoguchi, E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. Inflamm. Bowel Dis.* ***2016****, 22, 1137–1150. [Google Scholar] [CrossRef]*
7. *Tang, W.H.W.; Kitai, T.; Hazen, S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. Circ. Res.* ***2017****, 120, 1183–1196. [Google Scholar] [CrossRef]*
8. *Fan, Y.; Pedersen, O. Gut Microbiota in Human Metabolic Health and Disease. Nat. Rev. Microbiol.* ***2021****, 19, 55–71. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
9. *Verma, D.; Garg, P.K.; Dubey, A.K. Insights into the Human Oral Microbiome. Arch. Microbiol.* ***2018****, 200, 525–540. [Google Scholar] [CrossRef]*
10. *Lamont, R.J.; Koo, H.; Hajishengallis, G. The Oral Microbiota: Dynamic Communities and Host Interactions. Nat. Rev. Microbiol.* ***2018****, 16, 745–759. [Google Scholar] [CrossRef]*
11. *Kinane, D.F.; Stathopoulou, P.G.; Papapanou, P.N. Periodontal Diseases. Nat. Rev. Dis. Primers* ***2017****, 3, 17038. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
12. *Bui, F.Q.; Almeida-da-Silva, C.L.C.; Huynh, B.; Trinh, A.; Liu, J.; Woodward, J.; Asadi, H.; Ojcius, D.M. Association between Periodontal Pathogens and Systemic Disease. Biomed. J.* ***2019****, 42, 27–35. [Google Scholar] [CrossRef]*
13. *Nikitakis, N.G.; Papaioannou, W.; Sakkas, L.I.; Kousvelari, E. The Autoimmunity-Oral Microbiome Connection. Oral Dis.* ***2017****, 23, 828–839. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
14. *Kholy, K.E.; Genco, R.J.; Van Dyke, T.E. Oral Infections and Cardiovascular Disease. Trends Endocrinol. Metab.* ***2015****, 26, 315–321. [Google Scholar] [CrossRef]*
15. *Wang, Z.; Haslam, D.E.; Sawicki, C.M.; Rivas-Tumanyan, S.; Hu, F.B.; Liang, L.; Wong, D.T.W.; Joshipura, K.J.; Bhupathiraju, S.N. Saliva, Plasma, and Multifluid Metabolomic Signatures of Periodontal Disease, Type 2 Diabetes Progression, and Markers of Glycemia and Dyslipidemia among Puerto Rican Adults with Overweight and Obesity. J. Am. Heart Assoc.* ***2024****, 13, e033350. [Google Scholar] [CrossRef]*

16. Sanz, M.; Marco Del Castillo, A.; Jepsen, S.; Gonzalez-Juanatey, J.R.; D'Aiuto, F.; Bouchard, P.; Chapple, I.; Dietrich, T.; Gotsman, I.; Graziani, F.; et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Consensus Report. J. Clin. Periodontol. **2020**, 47, 268–288. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Tonelli, A.; Lumngwena, E.N.; Ntusi, N.A.B. The Oral Microbiome in the Pathophysiology of Cardiovascular Disease. Nat. Rev. Cardiol. **2023**, 20, 386. [Google Scholar] [CrossRef]
18. Socransky, S.S.; Haffajee, A.D. Evidence of Bacterial Etiology: A Historical Perspective. Periodontology 2000 **1994**, 5, 7–25. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
19. Socransky, S.S.; Haffajee, A.D.; Cugini, M.A.; Smith, C.; Kent, R.L. Microbial Complexes in Subgingival Plaque. J. Clin. Periodontol. **1998**, 25, 134–144. [Google Scholar] [CrossRef]
20. Forner, L.; Larsen, T.; Kilian, M.; Holmstrup, P. Incidence of Bacteremia After Chewing, Tooth Brushing and Scaling in Individuals with Periodontal Inflammation. J. Clin. Periodontol. **2006**, 33, 401–407. [Google Scholar] [CrossRef]
21. Lucchese, A. Streptococcus Mutans Antigen I/II and Autoimmunity in Cardiovascular Diseases. Autoimmun. Rev. **2017**, 16, 456–460. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
22. Xie, M.; Tang, Q.; Nie, J.; Zhang, C.; Zhou, X.; Yu, S.; Sun, J.; Cheng, X.; Dong, N.; Hu, Y.; et al. BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas Gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. Circ. Res. **2020**, 126, e15–e29. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Zeng, X.; Leng, W.; Lam, Y.; Yan, B.P.; Wei, X.; Weng, H.; Kwong, J.S.W. Periodontal Disease and Carotid Atherosclerosis: A Meta-Analysis of 17,330 Participants. Int. J. Cardiol. **2016**, 203, 1044–1051. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. Wang, J.; Geng, X.; Sun, J.; Zhang, S.; Yu, W.; Zhang, X.; Liu, H. The Risk of Periodontitis for Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. Rev. Cardiovasc. Med. **2019**, 20, 81–89. [Google Scholar]
25. Kaschwich, M.; Behrendt, C.; Heydecke, G.; Bayer, A.; Debus, E.S.; Seedorf, U.; Aarabi, G. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease-A Systematic Review. Int. J. Mol. Sci. **2019**, 20, 2936. [Google Scholar] [CrossRef]
26. DeStefano, F.; Anda, R.F.; Kahn, H.S.; Williamson, D.F.; Russell, C.M. Dental Disease and Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. BMJ **1993**, 306, 688–691. [Google Scholar] [CrossRef]
27. Sen, S.; Giamberardino, L.D.; Moss, K.; Morelli, T.; Rosamond, W.D.; Gottesman, R.F.; Beck, J.; Offenbacher, S. Periodontal Disease, Regular Dental Care use, and Incident Ischemic Stroke. Stroke **2018**, 49, 355–362. [Google Scholar] [CrossRef]
28. Conroy, R.M.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A.P.; Sans, S.; Menotti, A.; De Backer, G.; De Bacquer, D.; Ducimetière, P.; Jousilahti, P.; Keil, U.; et al. Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project. Eur. Heart J. **2003**, 24, 987–1003. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Hollander, W. Role of Hypertension in Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. Am. J. Cardiol. **1976**, 38, 786–800. [Google Scholar] [CrossRef]
30. Bezamat, M.; Saeed, A.; McKennan, C.; Duan, J.; Zhou, R.; Baxter, D.J.; Liu, L.; las Fuentes, L.d.; Foxman, B.; Shaffer, J.R.; et al. Oral Disease and Atherosclerosis may be Associated with Overlapping Metabolic Pathways. JDR Clin. Transl. Res. **2024**, 23800844241280383. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Li, Y.; Zhu, M.; Liu, Y.; Luo, B.; Cui, J.; Huang, L.; Chen, K.; Liu, Y. The Oral Microbiota and Cardiometabolic Health: A Comprehensive Review and Emerging Insights. Front. Immunol. **2022**, 13, 1010368. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Chhibber-Goel, J.; Singhal, V.; Bhowmik, D.; Vivek, R.; Parakh, N.; Bhargava, B.; Sharma, A. Linkages between Oral Commensal Bacteria and Atherosclerotic Plaques in Coronary Artery Disease Patients. NPJ Biofilms Microbiomes **2016**, 2, 7. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
33. Kozarov, E.V.; Dorn, B.R.; Shelburne, C.E.; Dunn, W.A.; Progulske-Fox, A. Human Atherosclerotic Plaque Contains Viable Invasive Actinobacillus Actinomycetemcomitans and Porphyromonas Gingivalis. Arter. Thromb. Vasc. Biol. **2005**, 25, 17. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. Deshpande, R.G.; Khan, M.B.; Genco, C.A. Invasion of Aortic and Heart Endothelial Cells by Porphyromonas Gingivalis. Infect. Immun. **1998**, 66, 5337–5343. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Hernández-Ruiz, P.; Escalona Montaño, A.R.; Amezcua-Guerra, L.M.; González-Pacheco, H.; Niccolai, E.; Amedei, A.; Aguirre-García, M.M. Potential Association of the Oral Microbiome with Trimethylamine N-Oxide Quantification in Mexican Patients with Myocardial Infarction. Mediat. Inflamm. **2024**, 2024, 3985731. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
36. Rao, A.; Lokesh, J.; D'Souza, C.; Prithvisagar, K.S.; Subramanyam, K.; Karunasagar, I.; Kumar, B.K. Metagenomic Analysis to Uncover the Subgingival and Atherosclerotic Plaque Microbiota in Patients with Coronary Artery Disease. Indian. J. Microbiol. **2023**, 63, 281–290. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

37. *Schulz, S.; Reichert, S.; Grollmitz, J.; Friebe, L.; Kohnert, M.; Hofmann, B.; Schaller, H.; Klawonn, F.; Shi, R. The Role of Saccharibacteria (TM7) in the Subginival Microbiome as a Predictor for Secondary Cardiovascular Events. Int. J. Cardiol.* ***2021****, 331, 255–261. [Google Scholar] [CrossRef]*
38. *Leskelä, J.; Pietiäinen, M.; Safer, A.; Lehto, M.; Metso, J.; Malle, E.; Buggle, F.; Becher, H.; Sundvall, J.; Grau, A.J.; et al. Serum Lipopolysaccharide Neutralizing Capacity in Ischemic Stroke. PLoS ONE* ***2020****, 15, e0228806. [Google Scholar] [CrossRef]*
39. *Perry, S.E.; Huckabee, M.; Tompkins, G.; Milne, T. The Association between Oral Bacteria, the Cough Reflex and Pneumonia in Patients with Acute Stroke and Suspected Dysphagia. J. Oral Rehabil.* ***2020****, 47, 386–394. [Google Scholar] [CrossRef]*
40. *Nikolaeva, E.N.; Tsarev, V.N.; Tsareva, T.V.; Ippolitov, E.V.; Arutyunov, S.D. Interrelation of Cardiovascular Diseases with Anaerobic Bacteria of Subgingival Biofilm. Contemp. Clin. Dent.* ***2019****, 10, 637–642. [Google Scholar]*
41. *Su, C.; Shigeishi, H.; Nishimura, R.; Ohta, K.; Sugiyama, M. Detection of Oral Bacteria on the Tongue Dorsum using PCR Amplification of 16S Ribosomal RNA and its Association with Systemic Disease in Middle-Aged and Elderly Patients. Biomed. Rep.* ***2019****, 10, 70–76. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
42. *Liljestrand, J.M.; Paju, S.; Pietiäinen, M.; Buhlin, K.; Persson, G.R.; Nieminen, M.S.; Sinisalo, J.; Mäntylä, P.; Pussinen, P.J. Immunologic Burden Links Periodontitis to Acute Coronary Syndrome. Atherosclerosis* ***2018****, 268, 177–184. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
43. *Ziebolz, D.; Rost, C.; Schmidt, J.; Waldmann-Beushausen, R.; Schöndube, F.A.; Mausberg, R.F.; Danner, B.C. Periodontal Bacterial DNA and their Link to Human Cardiac Tissue: Findings of a Pilot Study. Thorac. Cardiovasc. Surg.* ***2018****, 66, 83–90. [Google Scholar] [CrossRef]*
44. *Ziebolz, D.; Jahn, C.; Pegel, J.; Semper-Pinnecke, E.; Mausberg, R.F.; Waldmann-Beushausen, R.; Schöndube, F.A.; Danner, B.C. Periodontal Bacteria DNA Findings in Human Cardiac Tissue—Is there a Link of Periodontitis to Heart Valve Disease? Int. J. Cardiol.* ***2018****, 251, 74–79. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
45. *Kannosh, I.; Staletovic, D.; Toljic, B.; Radunovic, M.; Pucar, A.; Matic Petrovic, S.; Grubisa, I.; Lazarevic, M.; Brkic, Z.; Knezevic Vukcevic, J.; et al. The Presence of Periopathogenic Bacteria in Subgingival and Atherosclerotic Plaques—An Age Related Comparative Analysis. J. Infect. Dev. Ctries.* ***2018****, 12, 1088–1095. [Google Scholar] [CrossRef]*
46. *Mahalakshmi, K.; Krishnan, P.; Arumugam, S.B. "Association of Periodontopathic Anaerobic Bacterial Co-Occurrence to Atherosclerosis"—A Cross-Sectional Study. Anaerobe* ***2017****, 44, 66–72. [Google Scholar] [CrossRef]*
47. *Boaden, E.; Lyons, M.; Singhrao, S.K.; Dickinson, H.; Leathley, M.; Lightbody, C.E.; McLoughlin, A.; Khan, Z.; Crean, S.; Smith, C.; et al. Oral Flora in Acute Stroke Patients: A Prospective Exploratory Observational Study. Gerodontology* ***2017****, 34, 343–356. [Google Scholar] [CrossRef]*
48. *Mougeot, J.-L.C.; Stevens, C.B.; Paster, B.J.; Brennan, M.T.; Lockhart, P.B.; Mougeot, F.K.B. Porphyromonas Gingivalis is the most Abundant Species Detected in Coronary and Femoral Arteries. J. Oral Microbiol.* ***2017****, 9, 1281562. [Google Scholar] [CrossRef]*
49. *Fåk, F.; Tremaroli, V.; Bergström, G.; Bäckhed, F. Oral Microbiota in Patients with Atherosclerosis. Atherosclerosis* ***2015****, 243, 573–578. [Google Scholar] [CrossRef]*
50. *Filho, W.S.E.S.; Casarin, R.C.V.; Nicolela, E.L.; Passos, H.M.; Sallum, A.W.; Gonçalves, R.B. Microbial Diversity Similarities in Periodontal Pockets and Atheromatous Plaques of Cardiovascular Disease Patients. PLoS ONE* ***2014****, 9, e109761. [Google Scholar]*
51. *Koren, O.; Spor, A.; Felin, J.; Fåk, F.; Stombaugh, J.; Tremaroli, V.; Behre, C.J.; Knight, R.; Fagerberg, B.; Ley, R.E.; et al. Human Oral, Gut, and Plaque Microbiota in Patients with Atherosclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* ***2011****, 108, 4592–4598. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
52. *Mysak, J.; Podzimek, S.; Sommerova, P.; Lyuya-Mi, Y.; Bartova, J.; Janatova, T.; Prochazkova, J.; Duskova, J. Porphyromonas Gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview. J. Immunol. Res.* ***2014****, 2014, 476068. [Google Scholar] [CrossRef]*
53. *Schenkein, H.A.; Loos, B.G. Inflammatory Mechanisms Linking Periodontal Diseases to Cardiovascular Diseases. J. Clin. Periodontol.* ***2013****, 40 (Suppl. S14), 51. [Google Scholar] [CrossRef]*
54. *Jiménez, C.; Garrido, M.; Pussinen, P.; Bordagaray, M.J.; Fernández, A.; Vega, C.; Chaparro, A.; Hoare, A.; Hernández, M. Systemic Burden and Cardiovascular Risk to Porphyromonas Species in Apical Periodontitis. Clin. Oral Investig.* ***2022****, 26, 993–1001. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
55. *Pussinen, P.J.; Nyyssönen, K.; Alfthan, G.; Salonen, R.; Laukkanen, J.A.; Salonen, J.T. Serum Antibody Levels to Actinobacillus Actinomycetemcomitans Predict the Risk for Coronary Heart Disease. Arter. Thromb. Vasc. Biol.* ***2005****, 25, 833–838. [Google Scholar] [CrossRef]*

56. *Huh, J.-W.; Roh, T.-Y. Opportunistic Detection of Fusobacterium Nucleatum as a Marker for the Early Gut Microbial Dysbiosis. BMC Microbiol.* ***2020****, 20, 208. [Google Scholar] [CrossRef]*
57. *Lund Håheim, A.L. Oral Anaerobe Bacteria-a Common Risk for Cardiovascular Disease and Mortality and some Forms of Cancer? Front. Oral Health* ***2024****, 5, 1348946. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
58. *Figuero, E.; Sánchez-Beltrán, M.; Cuesta-Frechoso, S.; Tejerina, J.M.; Del Castro, J.A.; Gutiérrez, J.M.; Herrera, D.; Sanz, M. Detection of Periodontal Bacteria in Atheromatous Plaque by Nested Polymerase Chain Reaction. J. Periodontol.* ***2011****, 82, 1469–1477. [Google Scholar] [CrossRef]*
59. *Wang, Z.; Peters, B.A.; Usyk, M.; Xing, J.; Hanna, D.B.; Wang, T.; Post, W.S.; Landay, A.L.; Hodis, H.N.; Weber, K.; et al. Gut Microbiota, Plasma Metabolomic Profiles, and Carotid Artery Atherosclerosis in HIV Infection. Arter. Thromb. Vasc. Biol.* ***2022****, 42, 1081–1093. [Google Scholar] [CrossRef]*
60. *Wang, Z.; Peters, B.A.; Bryant, M.; Hanna, D.B.; Schwartz, T.; Wang, T.; Sollecito, C.C.; Usyk, M.; Grassi, E.; Wiek, F.; et al. Gut Microbiota, Circulating Inflammatory Markers and Metabolites, and Carotid Artery Atherosclerosis in HIV Infection. Microbiome* ***2023****, 11, 119. [Google Scholar] [CrossRef]*
61. *Hodel, F.; Xu, Z.M.; Thorball, C.W.; de La Harpe, R.; Letang-Mathieu, P.; Brenner, N.; Butt, J.; Bender, N.; Waterboer, T.; Marques-Vidal, P.M.; et al. Associations of Genetic and Infectious Risk Factors with Coronary Heart Disease. eLife* ***2023****, 12, e79742. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
62. *Vega, B.A.; Belinka, B.A., Jr.; Kachlany, S.C. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans Leukotoxin (LtxA; Leukothera®): Mechanisms of Action and Therapeutic Applications. Toxins* ***2019****, 11, 489. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
63. *Maki, K.A.; Ganesan, S.M.; Meeks, B.; Farmer, N.; Kazmi, N.; Barb, J.J.; Joseph, P.V.; Wallen, G.R. The Role of the Oral Microbiome in Smoking-Related Cardiovascular Risk: A Review of the Literature Exploring Mechanisms and Pathways. J. Transl. Med.* ***2022****, 20, 584. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
64. *Nieminen, M.T.; Listyarifah, D.; Hagström, J.; Haglund, C.; Grenier, D.; Nordström, D.; Uitto, V.; Hernandez, M.; Yucel-Lindberg, T.; Tervahartiala, T.; et al. Treponema Denticola Chymotrypsin-Like Proteinase may Contribute to Orodigestive Carcinogenesis through Immunomodulation. Br. J. Cancer* ***2018****, 118, 428–434. [Google Scholar] [CrossRef]*
65. *Chukkapalli, S.S.; Rivera, M.F.; Velsko, I.M.; Lee, J.; Chen, H.; Zheng, D.; Bhattacharyya, I.; Gangula, P.R.; Lucas, A.R.; Kesavalu, L. Invasion of Oral and Aortic Tissues by Oral Spirochete Treponema Denticola in ApoE(-/-) Mice Causally Links Periodontal Disease and Atherosclerosis. Infect. Immun.* ***2014****, 82, 1959–1967. [Google Scholar] [CrossRef]*
66. *Wu, L.; Zeng, T.; Deligios, M.; Milanesi, L.; Langille, M.G.I.; Zinellu, A.; Rubino, S.; Carru, C.; Kelvin, D.J. Age-Related Variation of Bacterial and Fungal Communities in Different Body Habitats Across the Young, Elderly, and Centenarians in Sardinia. mSphere* ***2020****, 5, 558. [Google Scholar] [CrossRef]*
67. *Xiao, H.; Fan, Y.; Li, Y.; Dong, J.; Zhang, S.; Wang, B.; Liu, J.; Liu, X.; Fan, S.; Guan, J.; et al. Oral Microbiota Transplantation Fights Against Head and Neck Radiotherapy-Induced Oral Mucositis in Mice. Comput. Struct. Biotechnol. J.* ***2021****, 19, 5898–5910. [Google Scholar] [CrossRef]*
68. *Donia, M.S.; Cimermancic, P.; Schulze, C.J.; Wieland Brown, L.C.; Martin, J.; Mitreva, M.; Clardy, J.; Linington, R.G.; Fischbach, M.A. A Systematic Analysis of Biosynthetic Gene Clusters in the Human Microbiome Reveals a Common Family of Antibiotics. Cell* ***2014****, 158, 1402–1414. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
69. *Segata, N.; Haake, S.K.; Mannon, P.; Lemon, K.P.; Waldron, L.; Gevers, D.; Huttenhower, C.; Izard, J. Composition of the Adult Digestive Tract Bacterial Microbiome Based on Seven Mouth Surfaces, Tonsils, Throat and Stool Samples. Genome Biol.* ***2012****, 13, R42. [Google Scholar] [CrossRef]*
70. *Cheung, M.K.; Chan, J.Y.K.; Wong, M.C.S.; Wong, P.Y.; Lei, P.; Cai, L.; Lan, L.; Ho, W.C.S.; Yeung, A.C.M.; Chan, P.K.S.; et al. Determinants and Interactions of Oral Bacterial and Fungal Microbiota in Healthy Chinese Adults. Microbiol. Spectr.* ***2022****, 10, e0241021. [Google Scholar] [CrossRef]*
71. *Nearing, J.T.; DeClercq, V.; Van Limbergen, J.; Langille, M.G.I. Assessing the Variation within the Oral Microbiome of Healthy Adults. mSphere* ***2020****, 5, 451. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
72. *Murugesan, S.; Al Ahmad, S.F.; Singh, P.; Saadaoui, M.; Kumar, M.; Al Khodor, S. Profiling the Salivary Microbiome of the Qatari Population. J. Transl. Med.* ***2020****, 18, 127. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
73. *Schmidt, T.S.; Hayward, M.R.; Coelho, L.P.; Li, S.S.; Costea, P.I.; Voigt, A.Y.; Wirbel, J.; Maistrenko, O.M.; Alves, R.J.; Bergsten, E.; et al. Extensive Transmission of Microbes Along the Gastrointestinal Tract. eLife* ***2019****, 8, e42693. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
74. *Dong, J.; Li, Y.; Xiao, H.; Zhang, S.; Wang, B.; Wang, H.; Li, Y.; Fan, S.; Cui, M. Oral Microbiota Affects the Efficacy and Prognosis of Radiotherapy for Colorectal Cancer in Mouse Models. Cell Rep.* ***2021****, 37, 109886. [Google Scholar] [CrossRef]*

75. *Yang, T.; Santisteban, M.M.; Rodriguez, V.; Li, E.; Ahmari, N.; Carvajal, J.M.; Zadeh, M.; Gong, M.; Qi, Y.; Zubcevic, J.; et al. Gut Dysbiosis is Linked to Hypertension. Hypertension* ***2015****, 65, 1331–1340. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
76. *Tsai, H.; Tsai, W.; Hung, W.; Hung, W.; Chang, C.; Dai, C.; Tsai, Y. Gut Microbiota and Subclinical Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients* ***2021****, 13, 2679. [Google Scholar] [CrossRef]*
77. *Kato, T.; Yamazaki, K.; Nakajima, M.; Date, Y.; Kikuchi, J.; Hase, K.; Ohno, H.; Yamazaki, K. Oral Administration of Porphyromonas Gingivalis Alters the Gut Microbiome and Serum Metabolome. mSphere* ***2018****, 3, 460. [Google Scholar] [CrossRef]*
78. *Nakajima, M.; Arimatsu, K.; Kato, T.; Matsuda, Y.; Minagawa, T.; Takahashi, N.; Ohno, H.; Yamazaki, K. Oral Administration of P. Gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. PLoS ONE* ***2015****, 10, e0134234. [Google Scholar] [CrossRef]*
79. *Ott, S.J.; El Mokhtari, N.E.; Musfeldt, M.; Hellmig, S.; Freitag, S.; Rehman, A.; Kühbacher, T.; Nikolaus, S.; Namsolleck, P.; Blaut, M.; et al. Detection of Diverse Bacterial Signatures in Atherosclerotic Lesions of Patients with Coronary Heart Disease. Circulation* ***2006****, 113, 929–937. [Google Scholar] [CrossRef]*
80. *Amar, S.; Wu, S.; Madan, M. Is Porphyromonas Gingivalis Cell Invasion Required for Atherogenesis? Pharmacotherapeutic Implications. J. Immunol.* ***2009****, 182, 1584–1592. [Google Scholar] [CrossRef]*
81. *Francisqueti-Ferron, F.V.; Nakandakare-Maia, E.T.; Siqueira, J.S.; Ferron, A.J.T.; Vieira, T.A.; Bazan, S.G.Z.; Corrêa, C.R. The Role of Gut Dysbiosis-Associated Inflammation in Heart Failure. Rev. Da Assoc. Médica Bras.* ***2022****, 68, 1120–1124. [Google Scholar] [CrossRef]*
82. *Pietiäinen, M.; Liljestrand, J.M.; Kopra, E.; Pussinen, P.J. Mediators between Oral Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. Eur. J. Oral Sci.* ***2018****, 126 (Suppl. S1), 26–36. [Google Scholar] [CrossRef]*
83. *Abusleme, L.; Dupuy, A.K.; Dutzan, N.; Silva, N.; Burleson, J.A.; Strausbaugh, L.D.; Gamonal, J.; Diaz, P.I. The Subgingival Microbiome in Health and Periodontitis and its Relationship with Community Biomass and Inflammation. ISME J.* ***2013****, 7, 1016–1025. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
84. *Buhlin, K.; Hultin, M.; Norderyd, O.; Persson, L.; Pockley, A.G.; Rabe, P.; Klinge, B.; Gustafsson, A. Risk Factors for Atherosclerosis in Cases with Severe Periodontitis. J. Clin. Periodontol.* ***2009****, 36, 541–549. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
85. *Moran, A.P.; Prendergast, M.M.; Appelmelk, B.J. Molecular Mimicry of Host Structures by Bacterial Lipopolysaccharides and its Contribution to Disease. FEMS Immunol. Med. Microbiol.* ***1996****, 16, 105–115. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
86. *Fitzgerald, K.A.; Kagan, J.C. Toll-Like Receptors and the Control of Immunity. Cell* ***2020****, 180, 1044–1066. [Google Scholar] [CrossRef]*
87. *Edfeldt, K.; Swedenborg, J.; Hansson, G.K.; Yan, Z. Expression of Toll-Like Receptors in Human Atherosclerotic Lesions: A Possible Pathway for Plaque Activation. Circulation* ***2002****, 105, 1158–1161. [Google Scholar] [CrossRef]*
88. *Michelsen, K.S.; Wong, M.H.; Shah, P.K.; Zhang, W.; Yano, J.; Doherty, T.M.; Akira, S.; Rajavashisth, T.B.; Arditi, M. Lack of Toll-Like Receptor 4 Or Myeloid Differentiation Factor 88 Reduces Atherosclerosis and Alters Plaque Phenotype in Mice Deficient in Apolipoprotein E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* ***2004****, 101, 10679–10684. [Google Scholar] [CrossRef]*
89. *Asada, M.; Oishi, E.; Sakata, S.; Hata, J.; Yoshida, D.; Honda, T.; Furuta, Y.; Shibata, M.; Suzuki, K.; Watanabe, H.; et al. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein Levels and the Incidence of Cardiovascular Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study. J. Am. Heart Assoc.* ***2019****, 8, e013628. [Google Scholar] [CrossRef]*
90. *Pastori, D.; Carnevale, R.; Nocella, C.; Novo, M.; Santulli, M.; Cammisotto, V.; Menichelli, D.; Pignatelli, P.; Violi, F. Gut-Derived Serum Lipopolysaccharide is Associated with Enhanced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: Effect of Adherence to Mediterranean Diet. J. Am. Heart Assoc.* ***2017****, 6, e005784. [Google Scholar] [CrossRef]*
91. *Darveau, R.P. Periodontitis: A Polymicrobial Disruption of Host Homeostasis. Nat. Rev. Microbiol.* ***2010****, 8, 481–490. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
92. *Hajishengallis, E.; Hajishengallis, G. Neutrophil Homeostasis and Periodontal Health in Children and Adults. J. Dent. Res.* ***2014****, 93, 231–237. [Google Scholar] [CrossRef]*
93. *Amin, M.N.; Siddiqui, S.A.; Ibrahim, M.; Hakim, M.L.; Ahammed, M.S.; Kabir, A.; Sultana, F. Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Cancer. SAGE Open Med.* ***2020****, 8, 2050312120965752. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*

94. Kaptoge, S.; Seshasai, S.R.K.; Gao, P.; Freitag, D.F.; Butterworth, A.S.; Borglykke, A.; Di Angelantonio, E.; Gudnason, V.; Rumley, A.; Lowe, G.D.O.; et al. Inflammatory Cytokines and Risk of Coronary Heart Disease: New Prospective Study and Updated Meta-Analysis. Eur. Heart J. **2014**, 35, 578–589. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
95. Pushalkar, S.; Paul, B.; Li, Q.; Yang, J.; Vasconcelos, R.; Makwana, S.; González, J.M.; Shah, S.; Xie, C.; Janal, M.N.; et al. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. iScience **2020**, 23, 100884. [Google Scholar] [CrossRef]
96. Joshi, V.; Matthews, C.; Aspiras, M.; de Jager, M.; Ward, M.; Kumar, P. Smoking Decreases Structural and Functional Resilience in the Subgingival Ecosystem. J. Clin. Periodontol. **2014**, 41, 1037–1047. [Google Scholar] [CrossRef]
97. Yee, M.; Kim, S.; Sethi, P.; Düzgüneş, N.; Konopka, K. Porphyromonas Gingivalis Stimulates IL-6 and IL-8 Secretion in GMSM-K, HSC-3 and H413 Oral Epithelial Cells. Anaerobe **2014**, 28, 62–67. [Google Scholar] [CrossRef]
98. Roth, G.A.; Moser, B.; Roth-Walter, F.; Giacona, M.B.; Harja, E.; Papapanou, P.N.; Schmidt, A.M.; Lalla, E. Infection with a Periodontal Pathogen Increases Mononuclear Cell Adhesion to Human Aortic Endothelial Cells. Atherosclerosis **2007**, 190, 271–281. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Roth, G.A.; Moser, B.; Huang, S.J.; Brandt, J.S.; Huang, Y.; Papapanou, P.N.; Schmidt, A.M.; Lalla, E. Infection with a Periodontal Pathogen Induces Procoagulant Effects in Human Aortic Endothelial Cells. J. Thromb. Haemost. **2006**, 4, 2256–2261. [Google Scholar] [CrossRef]
100. Hayashi, C.; Madrigal, A.G.; Liu, X.; Ukai, T.; Goswami, S.; Gudino, C.V.; Gibson, F.C.; Genco, C.A. Pathogen-Mediated Inflammatory Atherosclerosis is Mediated in Part Via Toll-Like Receptor 2-Induced Inflammatory Responses. J. Innate Immun. **2010**, 2, 334–343. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Ramos, H.C.; Rumbo, M.; Sirard, J. Bacterial Flagellins: Mediators of Pathogenicity and Host Immune Responses in Mucosa. Trends Microbiol. **2004**, 12, 509–517. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
102. Zindel, J.; Kubes, P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. Annu. Rev. Pathol. **2020**, 15, 493–518. [Google Scholar] [CrossRef]
103. Isola, G.; Polizzi, A.; Ronsivalle, V.; Alibrandi, A.; Palazzo, G.; Lo Giudice, A. Impact of Matrix Metalloproteinase-9 during Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Molecules **2021**, 26, 1777. [Google Scholar] [CrossRef]
104. Zhang, Y.; Wang, X.; Li, H.; Ni, C.; Du, Z.; Yan, F. Human Oral Microbiota and its Modulation for Oral Health. Biomed. Pharmacother. **2018**, 99, 883–893. [Google Scholar] [CrossRef]
105. Hajishengallis, G.; Abe, T.; Maekawa, T.; Hajishengallis, E.; Lambris, J.D. Role of Complement in Host-Microbe Homeostasis of the Periodontium. Semin. Immunol. **2013**, 25, 65–72. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
106. Kerrigan, S.W.; Cox, D. Platelet-Bacterial Interactions. Cell. Mol. Life Sci. **2010**, 67, 513–523. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
107. Kerrigan, S.W.; Jakubovics, N.S.; Keane, C.; Maguire, P.; Wynne, K.; Jenkinson, H.F.; Cox, D. Role of Streptococcus Gordonii Surface Proteins SspA/SspB and Hsa in Platelet Function. Infect. Immun. **2007**, 75, 5740–5747. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
108. Plummer, C.; Wu, H.; Kerrigan, S.W.; Meade, G.; Cox, D.; Ian Douglas, C.W. A Serine-Rich Glycoprotein of Streptococcus Sanguis Mediates Adhesion to Platelets Via GPIb. Br. J. Haematol. **2005**, 129, 101–109. [Google Scholar] [CrossRef]
109. Taniguchi, N.; Nakano, K.; Nomura, R.; Naka, S.; Kojima, A.; Matsumoto, M.; Ooshima, T. Defect of Glucosyltransferases Reduces Platelet Aggregation Activity of Streptococcus Mutans: Analysis of Clinical Strains Isolated from Oral Cavities. Arch. Oral Biol. **2010**, 55, 410–416. [Google Scholar] [CrossRef]
110. Fitzgerald, J.R.; Foster, T.J.; Cox, D. The Interaction of Bacterial Pathogens with Platelets. Nat. Rev. Microbiol. **2006**, 4, 445–457. [Google Scholar] [CrossRef]
111. Koeth, R.A.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Buffa, J.A.; Org, E.; Sheehy, B.T.; Britt, E.B.; Fu, X.; Wu, Y.; Li, L.; et al. Intestinal Microbiota Metabolism of L-Carnitine, a Nutrient in Red Meat, Promotes Atherosclerosis. Nat. Med. **2013**, 19, 576–585. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
112. Skye, S.M.; Zhu, W.; Romano, K.A.; Guo, C.; Wang, Z.; Jia, X.; Kirsop, J.; Haag, B.; Lang, J.M.; DiDonato, J.A.; et al. Microbial Transplantation with Human Gut Commensals Containing CutC is Sufficient to Transmit Enhanced Platelet Reactivity and Thrombosis Potential. Circ. Res. **2018**, 123, 1164–1176. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
113. Zhu, W.; Gregory, J.C.; Org, E.; Buffa, J.A.; Gupta, N.; Wang, Z.; Li, L.; Fu, X.; Wu, Y.; Mehrabian, M.; et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. Cell **2016**, 165, 111–124. [Google Scholar] [CrossRef]

114. *Seldin, M.M.; Meng, Y.; Qi, H.; Zhu, W.; Wang, Z.; Hazen, S.L.; Lusis, A.J.; Shih, D.M. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-κB. J. Am. Heart Assoc.* ***2016****, 5, e002767. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
115. *Janeiro, M.H.; Ramírez, M.J.; Milagro, F.I.; Martínez, J.A.; Solas, M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker Or New Therapeutic Target. Nutrients* ***2018****, 10, 1398. [Google Scholar] [CrossRef]*
116. *Zhuang, P.; Li, H.; Jia, W.; Shou, Q.; Zhu, Y.; Mao, L.; Wang, W.; Wu, F.; Chen, X.; Wan, X.; et al. Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Attenuate Hyperglycemia through the Microbiome-Gut-Organs Axis in Db/Db Mice. Microbiome* ***2021****, 9, 185. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
117. *Sanders, M.E.; Merenstein, D.J.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Rastall, R.A. Probiotics and Prebiotics in Intestinal Health and Disease: From Biology to the Clinic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* ***2019****, 16, 605–616. [Google Scholar] [CrossRef]*
118. *Inui, T.; Walker, L.C.; Dodds, M.W.J.; Hanley, A.B. Extracellular Glycoside Hydrolase Activities in the Human Oral Cavity. Appl. Environ. Microbiol.* ***2015****, 81, 5471–5476. [Google Scholar] [CrossRef]*
119. *Nyvad, B.; Takahashi, N. Integrated Hypothesis of Dental Caries and Periodontal Diseases. J. Oral Microbiol.* ***2020****, 12, 1710953. [Google Scholar] [CrossRef]*
120. *Liu, H.; Wang, J.; He, T.; Becker, S.; Zhang, G.; Li, D.; Ma, X. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? Adv. Nutr.* ***2018****, 9, 21–29. [Google Scholar] [CrossRef]*
121. *Magrin, G.L.; Strauss, F.J.; Benfatti, C.A.M.; Maia, L.C.; Gruber, R. Effects of Short-Chain Fatty Acids on Human Oral Epithelial Cells and the Potential Impact on Periodontal Disease: A Systematic Review of in Vitro Studies. Int. J. Mol. Sci.* ***2020****, 21, 4895. [Google Scholar] [CrossRef]*
122. *Cosby, K.; Partovi, K.S.; Crawford, J.H.; Patel, R.P.; Reiter, C.D.; Martyr, S.; Yang, B.K.; Waclawiw, M.A.; Zalos, G.; Xu, X.; et al. Nitrite Reduction to Nitric Oxide by Deoxyhemoglobin Vasodilates the Human Circulation. Nat. Med.* ***2003****, 9, 1498–1505. [Google Scholar] [CrossRef]*
123. *Bondonno, C.P.; Croft, K.D.; Hodgson, J.M. Dietary Nitrate, Nitric Oxide, and Cardiovascular Health. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* ***2016****, 56, 2036–2052. [Google Scholar] [CrossRef]*
124. *Koch, C.D.; Gladwin, M.T.; Freeman, B.A.; Lundberg, J.O.; Weitzberg, E.; Morris, A. Enterosalivary Nitrate Metabolism and the Microbiome: Intersection of Microbial Metabolism, Nitric Oxide and Diet in Cardiac and Pulmonary Vascular Health. Free Radic. Biol. Med.* ***2017****, 105, 48–67. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
125. *Gangula, P.; Ravella, K.; Chukkapalli, S.; Rivera, M.; Srinivasan, S.; Hale, A.; Channon, K.; Southerland, J.; Kesavalu, L. Polybacterial Periodontal Pathogens Alter Vascular and Gut BH4/nNOS/NRF2-Phase II Enzyme Expression. PLoS ONE* ***2015****, 10, e0129885. [Google Scholar] [CrossRef]*
126. *Hampelska, K.; Jaworska, M.M.; Babalska, Z.Ł.; Karpiński, T.M. The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. J. Clin. Med.* ***2020****, 9, 2484. [Google Scholar] [CrossRef]*
127. *Donnarumma, E.; Trivedi, R.K.; Lefer, D.J. Protective Actions of H2S in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. Compr. Physiol.* ***2017****, 7, 583–602. [Google Scholar]*
128. *Hsu, C.; Hou, C.; Chang-Chien, G.; Lin, S.; Tain, Y. Maternal Garlic Oil Supplementation Prevents High-Fat Diet-Induced Hypertension in Adult Rat Offspring: Implications of H2S-Generating Pathway in the Gut and Kidneys. Mol. Nutr. Food Res.* ***2021****, 65, e2001116. [Google Scholar] [CrossRef]*
129. *Tian, D.; Dong, J.; Jin, S.; Teng, X.; Wu, Y. Endogenous Hydrogen Sulfide-Mediated MAPK Inhibition Preserves Endothelial Function through TXNIP Signaling. Free Radic. Biol. Med.* ***2017****, 110, 291–299. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
130. *Basic, A.; Serino, G.; Leonhardt, Å.; Dahlén, G. H2S Mediates Increased Interleukin (IL)-1β and IL-18 Production in Leukocytes from Patients with Periodontitis. J. Oral Microbiol.* ***2019****, 11, 1617015. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
131. *Dilek, N.; Papapetropoulos, A.; Toliver-Kinsky, T.; Szabo, C. Hydrogen Sulfide: An Endogenous Regulator of the Immune System. Pharmacol. Res.* ***2020****, 161, 105119. [Google Scholar] [CrossRef]*
132. *Xie, L.; Gu, Y.; Wen, M.; Zhao, S.; Wang, W.; Ma, Y.; Meng, G.; Han, Y.; Wang, Y.; Liu, G.; et al. Hydrogen Sulfide Induces Keap1 S-Sulfhydration and Suppresses Diabetes-Accelerated Atherosclerosis Via Nrf2 Activation. Diabetes* ***2016****, 65, 3171–3184. [Google Scholar] [CrossRef]*
133. *Liu, X.; Tong, X.; Zhu, J.; Tian, L.; Jie, Z.; Zou, Y.; Lin, X.; Liang, H.; Li, W.; Ju, Y.; et al. Metagenome-Genome-Wide Association Studies Reveal Human Genetic Impact on the Oral Microbiome. Cell Discov.* ***2021****, 7, 117. [Google Scholar] [CrossRef]*
134. *Yang, S.F.; Lin, C.W.; Chuang, C.Y.; Lee, Y.C.; Chung, W.H.; Lai, H.C.; Chang, L.C.; Su, S.C. Host Genetic Associations with Salivary Microbiome in Oral Cancer. J. Dent. Res.* ***2022****, 101, 590–598. [Google Scholar] [CrossRef]*

135. *Sharma, M.; Li, Y.; Stoll, M.L.; Tollefsbol, T.O. The Epigenetic Connection between the Gut Microbiome in Obesity and Diabetes. Front. Genet.* ***2020****, 10, 1329. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*
136. *Sato, N.; Kakuta, M.; Uchino, E.; Hasegawa, T.; Kojima, R.; Kobayashi, W.; Sawada, K.; Tamura, Y.; Tokuda, I.; Imoto, S.; et al. The Relationship between Cigarette Smoking and the Tongue Microbiome in an East Asian Population. J. Oral Microbiol.* ***2020****, 12, 1742527. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]*

УДК 57.085.23

ОПТИМИЗАЦИЯ АДИПОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК КАК ЭЛЕМЕНТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАСПОРТИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Икромов У.У.[1], Рахматуллина Н.Ш.[1], Туракулова Д.Э. [1], Чарышникова О.С.[1] , Циферова Н.А.[1,2]

[1] Центр Передовых Технологий, Ташкент, Узбекистан

[2]Институт Биофизики и Биохимии при НУУ им. Мирзо Улугбека

Автор для переписки: natsiferova@gmail.com

KLINIK QO‘LLASH UCHUN HUJAYRA KULTURALARINI FUNKSIONAL PASPORTLASH ELEMENTI SIFATIDA MO‘H NING ADIPOGEN DIFFERENSIATSIYASINI OPTIMALLASHTIRISH

Ikromov U.U.[1], Rahmatullina N.Sh.[1], To‘raqulova D.E. [1], Charishnikova O.S.[1],Tsiferova N.A.[1,2]

[1]Ilg‘or texnologiyalar markazi, Toshkent, O‘zbekiston

[2]Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti

Yozishmalar uchun muallif: natsiferova@gmail.com

OPTIMIZATION OF ADIPOGENIC DIFFERENTIATION OF MSC AS AN ELEMENT OF FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF CELL CULTURES FOR CLINICAL APPLICATION

U.U. Ikromov[1], N. Sh. Rakhmatullina[1], D. E. Turakulova[1], O. S. Charyshnikova[1] ,N. A. Tsiferova[1],[2]

[1]Center of Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan

[2]Institute of Biophysics and Biochemistry, National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek

Corresponding author: natsiferova@gmail.com

АННОТАЦИЯ

В исследовании проведена оптимизация протокола адипогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК), изолированных из пуповинной ткани человека, с целью повышения воспроизводимости функциональной оценки их дифференцировочного потенциала. Адипогенез индуцировали четырёхкомпонентным коктейлем (инсулин, дексаметазон, индометацин, IBMX) в течение 21 дня. Эффективность дифференцировки оценивали методом окрашивания Oil Red O, выявившим образование интрацитоплазматических липидных включений. Оптимизированный протокол обеспечивает стабильное формирование липидных вакуолей при сниженной вариабельности между культурами и может использоваться в качестве стандартизированного функционального теста при паспортизации МСК. Полученные результаты подтверждают, что МСК из пуповинной ткани обладают

стабильным адипогенным потенциалом и могут служить надёжной моделью для клеточной терапии и тестирования метаболических нарушений.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, адипогенная дифференцировка, функциональная паспортизация, Oil Red O, клеточная терапия, стандартизация.

ABSTRACT

This study optimized the protocol for adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) isolated from human umbilical cord tissue to enhance the reproducibility of functional assessment of their differentiation potential. Adipogenesis was induced using a four-component cocktail (insulin, dexamethasone, indomethacin, IBMX) over 21 days. Differentiation efficiency was evaluated by Oil Red O staining, which revealed the formation of intracytoplasmic lipid inclusions. The optimized protocol ensures stable formation of lipid vacuoles with reduced variability between cultures and can be used as a standardized functional test for MSC characterization. The obtained results confirm that MSCs derived from umbilical cord tissue possess stable adipogenic potential and can serve as a reliable model for cell therapy and testing of metabolic disorders.

Keywords: mesenchymal stem cells, adipogenic differentiation, functional characterization, Oil Red O, cell therapy, standardization.

АННОТАЦИЯ

Tadqiqotda odamning kindik to‘qimasidan ajratib olingan mezenximal o‘zak hujayralarining (MO‘H) differensiatsiyalash potensialini funksional baholashning qayta tiklanuvchanligini oshirish maqsadida ularning adipogen differensiatsiyalash protokolini optimallashtirish amalga oshirildi. To‘rt komponentli kokteyl (insulin, deksametazon, indometatsin, IBMX) bilan 21 kun davomida adipogenez indutsirlandi. Differensiatsiya samaradorligi Oil Red O bilan bo‘yash usuli yordamida baholandi, bunda intratsitoplazmatik lipid kiritmalari hosil bo‘lishi aniqlandi. Optimallashtirilgan protokol oziqa muhitlar o‘rtasidagi o‘zgaruvchanlikning pasayishi bilan lipid vakuolalarining barqaror shakllanishini ta’minlaydi va MO‘Hni pasportlashda standartlashtirilgan funksional test sifatida ishlatilishi mumkin. Olingan natijalar shuni tasdiqlaydiki, kindik to‘qimasidan olingan MO‘Hlar barqaror adipogen potensialga ega va hujayra terapiyasi va metabolik buzilishlarni tekshirish uchun ishonchli model bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: mezenximal o‘zak hujayralar, adipogen differensiatsiya, funksional pasportlash, Oil Red O, hujayra terapiyasi, standartlash.

SUMMARY

Background. Mesenchymal stem cells (MSCs) isolated from umbilical cord tissue represent a promising cell source for regenerative medicine and metabolic disease modeling. However, high variability in adipogenic differentiation efficiency across

different batches and culture conditions limits their clinical translation and standardized application. The International Society for Cellular Therapy (ISCT) requires functional characterization including trilineage differentiation potential as a mandatory criterion for MSC certification, yet standardized protocols with reproducible outcomes remain lacking. This study aimed to optimize an adipogenic differentiation protocol for umbilical cord-derived MSCs to achieve consistent and reproducible functional characterization suitable for clinical-grade cell product certification and quality control in biobanking facilities.

Methods. The study utilized passage 2 cryopreserved MSCs from human umbilical cord Wharton's jelly, selected for optimal balance between proliferative capacity and differentiation potential. Cells were cultured in DMEM supplemented with 10% FBS and induced toward adipogenesis using a four-component cocktail containing 0.5 mM isobutylmethylxanthine (IBMX), 200 μM indomethacin, 0.5 μM dexamethasone, and 10 μM insulin in low-glucose DMEM for 21 days with medium changes every 3 days. Lipid droplet formation was assessed by Oil Red O staining following fixation with 10% formalin and visualization by light microscopy. Morphological changes, proliferation rates, and adipocyte maturation were monitored at days 7, 15, and 21 to determine optimal exposure duration.

Results. By day 7, adipogenically induced cells demonstrated significantly reduced proliferation compared to control cultures and exhibited morphological changes distinct from the typical fibroblast-like MSC phenotype. Initial lipid vacuole formation appeared at day 15, progressing to pronounced intracytoplasmic lipid accumulation by day 21. Oil Red O staining confirmed lipid-containing vacuoles in 80-90% of induced cells, which acquired characteristic spherical morphology consistent with mature adipocytes. The optimized 21-day protocol provided maximum lipid accumulation while maintaining cell viability, significantly outperforming non-induced controls. Moreover, the protocol demonstrated reproducible outcomes across different MSC batches with minimized inter-culture variability, confirming that Wharton's jelly-derived MSCs possess stable adipogenic potential suitable for functional characterization.

Conclusion. This optimized protocol establishes a standardized functional verification method for umbilical cord-derived MSCs, enabling reliable assessment of differentiation capacity during serial cultivation, detection of donor-to-donor variations, and quality control in biobanking operations. The 21-day four-component induction cocktail ensures reproducible adipocyte formation with reduced variability, making it suitable as a routine quality control test for clinical-grade MSC products. Consequently, this approach can serve both as a standard functional certification protocol and as a platform for metabolic disorder modeling and pharmaceutical compound screening. The benefits of this study include improved standardization of MSC characterization procedures, enhanced quality assurance for cell therapy products, and establishment of reliable methodology applicable across research and clinical settings.

Введение. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) занимают центральное место в клеточных технологиях благодаря способности к самообновлению, иммуномодуляции и мультипотентной дифференцировке [1]. Согласно критериям Международного общества клеточной терапии (ISCT – International Society for Cell & Gene Therapy), функциональная характеристика МСК должна включать подтверждение способности клеток к остео-, хондро- и адипогенной дифференцировке [2]. Эти параметры служат основой паспортирования клеточных культур, предназначенных для клинического и исследовательского применения [3]. В то же время высокая вариабельность эффективности дифференцировки, связанная с источником клеток, условиями культивирования и составом индукционных сред, снижает воспроизводимость результатов и ограничивает внедрение МСК в практику [4]. Особенно актуальна оптимизация адипогенной дифференцировки, поскольку этот тест наиболее чувствителен к отклонениям в культуре и служит индикатором сохранения функциональной пластичности клеток [5].

Целью данной работы являлась оптимизация методики адипогенной дифференцировки МСК из пуповинной ткани человека и оценка её пригодности для использования как элемента стандартизированной функциональной паспортизации клеточных культур.

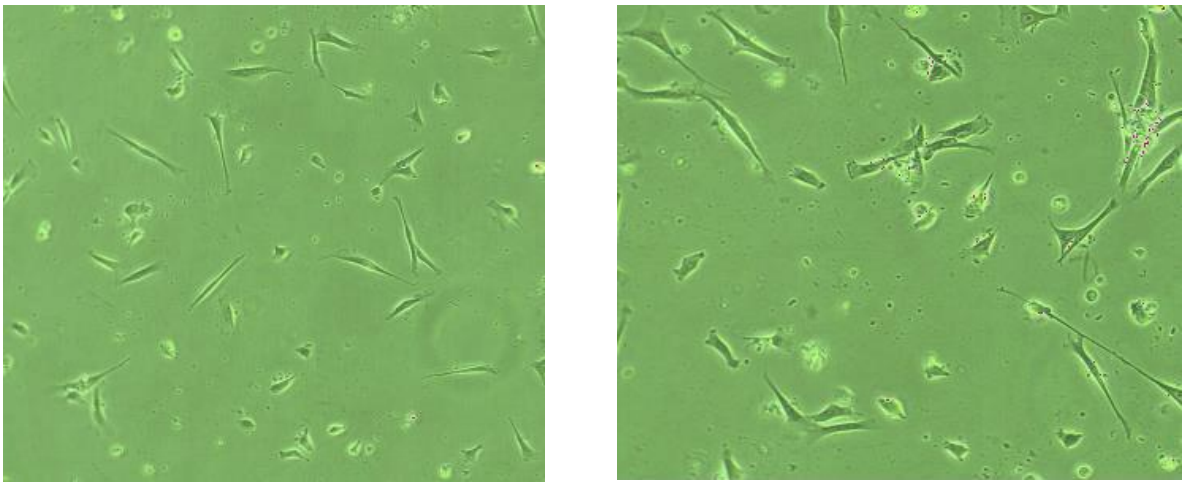
Материалы и методы: В исследованиях использовали МСК пупочного канатика, полученные от доноров по информированному согласию, криосохраненные в банке клеток на базе лаборатории экспериментальной биофизики ЦПТ. Клетки использовали на 2 пассаже, так как на этих этапах наблюдается лучший баланс между пролиферацией и способностью к дифференцировке [6, 7].

Клетки культивировали в среде Dulbecco’s Modified Eagle Medium (DMEM) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 1% раствора пенициллин-стрептомицин и 2 мМ L-глутамина. Клетки инкубировали при температуре 37°C в атмосфере, содержащей 5% CO_2 и 95% влажности. Адипогенез индуцировали с использованием культуральной среды DMEM с низким содержанием глюкозы (CP23 – 6456, Capricorn) дополненной 0,5 мМ изобутилметилксантином (I5879, Sigma–Aldrich), 200 мкМ индометацином (I7378, Sigma–Aldrich), 0,5 мкМ дексаметазоном (D2915, Sigma–Aldrich) и 10 мкМ инсулином (аптечный, Франция). Среду меняли каждые 3 дня, и клетки поддерживали в культуральной дифференцировочной среде в течение 21 дня, согласно [8, 9, 10].

Образование липидных капель проверяли с помощью окрашивания Oil Red O (00625, Sigma–Aldrich), согласно протоколу производителя. Вкратце: клетки фиксировали добавкой 10% формалина и инкубировали в течение часа. После удаляли формалин и дважды промывали клетки водой. Добавляли изопропанол 60% и инкубировали клетки в течение 5 мин. Удаляли изопропанол и равномерно

покрывали клетки рабочим раствором Oil Red O (0,3% в изопропаноле). Инкубировали клетки в течение 20 минут, в темноте. Затем клетки промывали 2–5 раз водой, пока не исчезнет избыток краски, оставляли небольшой слой воды, во избежание высыхания [11]. Визуализацию липидных капель проводили при помощи светового микроскопа Nikon. Фотосьемка осуществлялась при помощи камеры Touptek. Контроль и мониторинг клеток осуществляли путем микроскопирования образцов с использованием инвертированного микроскопа (EVOS, Life Technologies; Nikon).

Результаты и их обсуждение. Клетки высевали в 6-луночные планшеты в концентрации 150 тыс/мл, после прикрепления к подложке на вторые сутки проводили смену стандартной полной среды культивирования DMEM-LG на адипогенную среду (DMEM-LG + факторы дифференцирования) для исследуемой группы и стандартная среда в контрольной группе, соответственно (Рис 1).



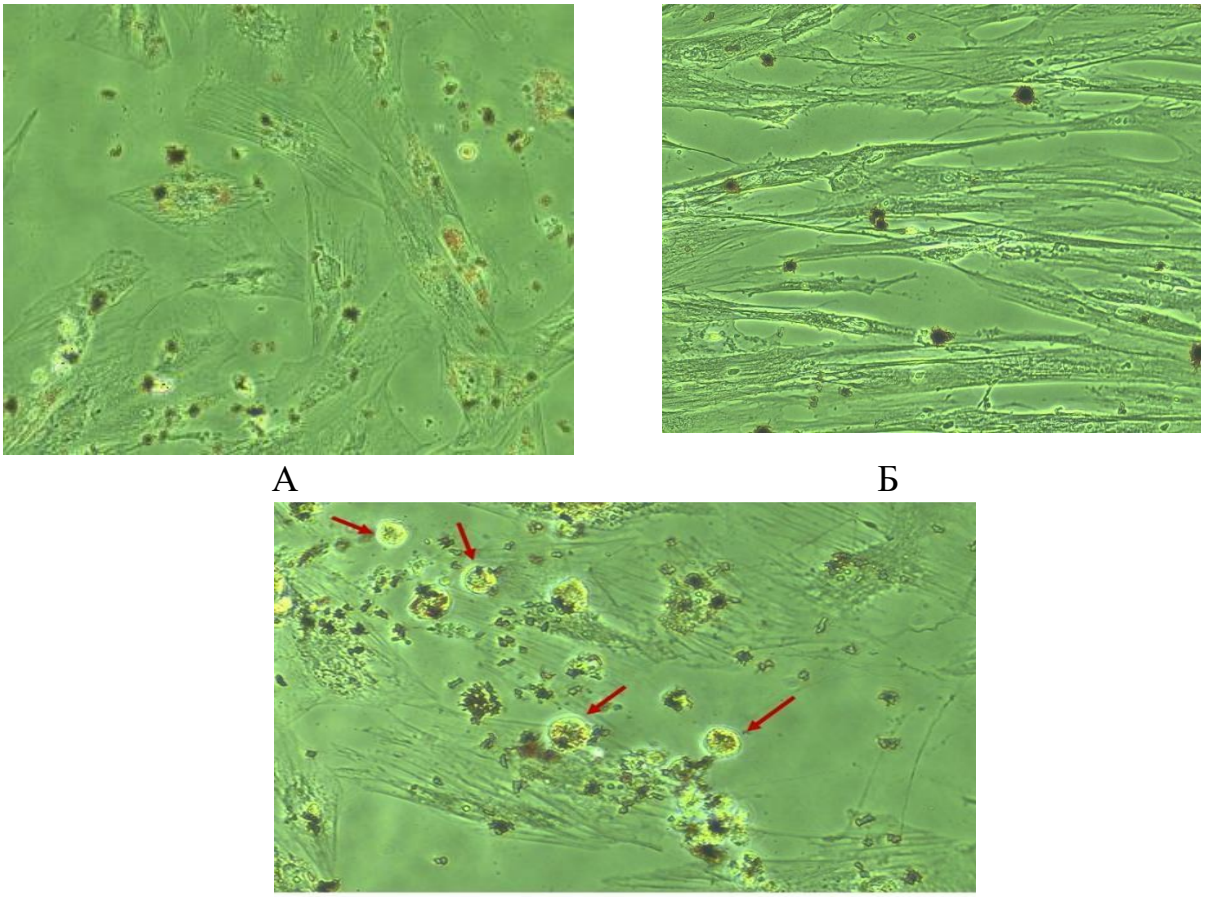
А **Б**

Рис. 1. Представлены оригинальные микрофотографии МСК пупочного канатика в первый день после прикрепления клеток к подложке (А) Адипогенная группа (Б) Контрольная группа. Светлое поле увеличение х10.

На 7 день культивирования в контрольной группе конфлюэнтность достигла 100%, при визуальном анализе можно было наблюдать, что клетки сохраняли типичную для МСК фибробластоподобную морфологию. В то время как в адипогенно индуцируемых клетках, наблюдалось значительное снижение уровня пролиферации по сравнению с контролем, морфология клеток так же была отлична от контрольной группы клеток [12]. На 15 день инкубации в присутствии индукторов липогенеза, можно было наблюдать начало образования липидных вакуолей, что согласуется с литературными данными [13, 14]. Важно также учитывать, что длительная индукция может снижать клеточную

жизнеспособность. Поэтому нами подобрана оптимальная экспозиция — 21 день [15].

По истечении 21 дня инкубации в клетках, культивируемых в среде с добавлением дифференцировочного коктейля наблюдалось формирование выраженных липидных включений, морфология клеток изменялась с веретенообразной до сферической. При окрашивании образцов красителем Oil Red O липидсодержащие вакуоли приобретали характерный красный цвет (Рис. 2, 3).



А Б

Рис. 3. Накопление липидных включений после инкубирования МСК в присутствии факторов адипогенеза в течение 21 суток. стрелками показаны образовавшиеся липидные включения, окрашенные Oil Red O в красный цвет. Светлое поле, увеличение X40.

Сравнение с контрольными группами показало снижение пролиферативной активности и изменение морфологии клеток на сферическую форму, что соответствует переходу к зрелому адипоцитарному фенотипу. Визуально морфология МСК контрольных клеток отличалась от клеток, культивируемых в среде, содержащей индукторы для адипогенной дифференциации (Рис 2).

Дифференцируемые клетки имели более округлую форму (Рис.3). Также нужно отметить, что клетки в контрольных образцах достигли большей конфлюэнтности, чем в адипогенных клетках, что может свидетельствовать о снижении пролиферативной активности под действием специфических индукторов, используемых для адипогенной дифференцировки [12].

Отмечено, что 21-дневная экспозиция является оптимальной для достижения максимального накопления липидов при сохранении клеточной жизнеспособности (Рис.3). Полученные результаты показали, что МСК, изолированные из пуповинной ткани, обладают стабильным потенциалом к адипогенезу. При использовании оптимизированного протокола наблюдалось воспроизводимое накопление липидных включений в 80–90% клеток, что подтверждалось окрашиванием Oil Red O (Рис.3) [9,13].

Оптимизированный протокол обеспечил более выраженное накопление липидных капель в сравнении с неиндуцированными контрольными образцами, что подтверждает эффективность предложенной методики. Данные выводы подчеркивают перспективность применения МСК из пуповинной ткани в исследованиях, направленных на изучение жировой ткани, а также в разработке новых терапевтических подходов к лечению метаболических нарушений [3, 4].

Полученные данные еще раз подтверждают, что выделенные в наших лабораторных условиях клетки из Вартонова студня пупочного канатика отвечают фенотипу мезенхимальных стволовых клеток [2, 9, 13].

С точки зрения функциональной паспортизации, предложенный подход позволяет:

оценивать функциональную сохранность МСК при серийном культивировании;

выявлять вариации между донорами и партиями клеточного материала;

использовать тест адипогенеза как внутренний контроль качества при подготовке клеточных продуктов к клиническому применению.

Таким образом, оптимизированный и апробированный протокол адипогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток пуповинного происхождения позволил минимизировать вариабельность морфологических признаков и скорости формирования липидных включений между сериями МСК, обеспечивает воспроизводимое формирование липидных включений и может служить надёжным элементом функциональной паспортизации МСК.

Оптимизация условий индукции (длительность 21 день, состав четырёхкомпонентного коктейля) позволила повысить стабильность и информативность теста, что особенно важно при подготовке клеточных продуктов к клиническому применению и для контроля качества в биобанках.

Предложенный подход может быть рекомендован как стандартный протокол функциональной верификации МСК, а также использоваться в качестве

платформы для моделирования метаболических нарушений и тестирования лекарственных соединений.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells // Science. – 1999. – Vol. 284, № 5411. – P. 143-147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143*

2. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. – 2006. – Vol. 8, № 4. – P. 315-317. DOI: 10.1080/14653240600855905

3. Wang H-S., Hung S-C., Peng S-T. et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord // Stem Cells. – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1330-1337. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0013

4. Barry F.P., Murphy J.M. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2004. – Vol. 36, № 4. – P. 568-584. DOI: 10.1016/j.biocel.2003.11.001

5. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature // Cytotherapy. – 2019. – Vol. 21, № 10. – P. 1019-1024. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002

6. Siddiqui I.F.S., Lau M.M., Reinhardt D.P. et al. Isolation and adipogenic differentiation of murine mesenchymal stem cells harvested from macrophage-depleted bone marrow and adipose tissue // Adipocyte. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 2350751. DOI: 10.1080/21623945.2024.2350751

7. Abouelnaga H., El-Khateeb D., Moemen Y. et al. Characterization of mesenchymal stem cells isolated from Wharton's jelly of the human umbilical cord // Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2022. – Vol. 23, № 5. DOI: 10.1186/s43066-021-00165-w

8. Bunnell B.A., Flaat M., Gagliardi C. et al. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation // Methods. – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 115-120. DOI: 10.1016/j.ymeth.2008.03.006

9. Martinello T., Bronzini I., Maccatrozzo L. et al. Canine adipose-derived-mesenchymal stem cells do not lose stem features after a long-term cryopreservation // Research in Veterinary Science. – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 18-24. DOI: 10.1016/j.rvsc.2010.07.024

10. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // Tissue Engineering. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 211-228. DOI: 10.1089/107632701300062859

11. Ramírez-Zacarías J.L., Castro-Muñozledo F., Kuri-Harcuch W. Quantification of adipose conversion and triglycerides by staining intracytoplasmic lipids with Oil Red O // Histochemistry. – 1992. – Vol. 97, № 6. – P. 493-497. DOI: 10.1007/BF00316069

12. Marcon B.H., Shigunov P., Spangenberg L. et al. Cell cycle genes are downregulated after adipogenic triggering in human adipose tissue-derived stem cells by regulation of mRNA abundance // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – P. 5611. DOI: 10.1038/s41598-019-42005-3

13. Baghaei K., Hashemi S.M., Tokhanbigli S. et al. Isolation, differentiation, and characterization of mesenchymal stem cells from human bone marrow // Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 208-213.

14. Xu X., Shi D., Liu Y. et al. In vitro differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into adipocytes // Cytotechnology. – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 2061-2069. DOI: 10.1007/s10616-016-9952-1

15. Zhang M., Zhao Y., Wang L. et al. Study of the biological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells after long-time cryopreservation // Cytotechnology. – 2022. – Vol. 74, № 1. – P. 63-74. DOI: 10.1007/s10616-021-00505-5

МИКРОШЕРОХОВАТОСТЬ ЭМАЛИ ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ АЛМАЗНЫМИ БОРАМИ, ВОЗДУШНО-АБРАЗИВНЫМИ СМЕСЯМИ И КИСЛОТНОГО ТРАВЛЕНИЯ

[1,2] Мелькумян Т.В., [1]Мусашайхова Ш.К., [1]Шералиева С.Ш., [1]Камилов Н.Х., [3]Белозеров С.В., [1]Иноятова Д.А., [1]Дадамова А.Д.
[1]Ташкентский государственный медицинский университет
[2]Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы
[3]ГБУЗ мо Сергиевопосадская больница, врач стоматолог хирург

TOOTH ENAMEL ROUGHNESS AFTER TREATMENT WITH DIAMOND BURS, AIR-ABRASIVE POWDERS AND PHOSPHORIC ACID ETCHING

[1,2]Melkumyan T.V., [1]Musashaykhova Sh.K., [1]Sheraliava S.Sh., [1]Kamilov N.Ph., [3]Belozerov S.V., [1]Inoyatova D.A., [1]Dadamova A.D.
[1]Tashkent State Medial University
[2]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
[3]GBUZSergiev Posad Hospital, dental surgeon

OLMOS BORLAR, HAVO-ABRAZIV ARALASHMALAR BILAN ISHLOV BERILGANDAN KEYIN EMALNING MIKROG‘UDRALIGI VA KISLOTA BILAN ZAHARLASH

[1,2]Melkumyan T.V., [1]Musashayxova Sh.K., [1]Sheraliyeva S.Sh.,[1] Kamilov N.X., [3]Belozerov S.V., [1]Inoyatova D.A., [1]Dadamova A.D.
[1]Toshkent davlat tibbiyot universiteti
[2]Patris Lumumba nomidagi Rossiya xalqlar do‘stligi universiteti
[3]SHKBUZ mo Sergiyevopasadskaya bolnitsa, vrach stomatolog xirurg

Среди приоритетных направлений в разработке новых подходов к лечению и восстановлению зубов особенно выделяют минимальную инвазивность и высокую эстетичность. Открытие M. Buonocore [3] и дифференцированное использование разнообразных воздушно-абразивных смесей для очистки и препарирования поверхности зубной эмали стали залогом герметичности и безупречности прямых композитных реставраций [2,14,12,6]. Однако, особенность структуры эмали заключается в ее анизотропии, и использование одного метода препарирования в сочетании с кислотным травлением может способствовать возникновению разнообразных изменений на разных поверхностях зуба [8,13,15].

Алмазные боры и абразивные порошки по-прежнему остаются основными инструментами и материалами для препарирования и профилактики заболеваний зубов. Однако каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Например, использование вращающихся режущих инструментов весьма эффективно для точного удаления

поражённых кариесом тканей зуба и финишной обработки краев кариозной полости. Однако качество шлифования зависит от типа алмазной фрезы, балансировки шпинделя, навыков оператора, ориентации эмалевых призм и многого другого [9,1].

Для улучшения качества адгезивных поверхностей практическое значение может иметь понимание иерархической микроструктуры зубной эмали и её анизотропии. Различия в механической прочности эмали в разных её участках обусловлены, главным образом, перпендикулярной ориентацией эмалевых стержней на окклюзионной стороне и их косым расположением на щёчной и язычной поверхностях. Таким образом, при одинаковом алгоритме препарирования зуба значения шероховатости поверхности эмали в разных участках коронки зуба могут существенно различаться [5].

Наличие избыточной шероховатости адгезивных поверхностей зубов, характеризующейся выраженной высотой пиков, глубиной впадин и плотностью пиков профиля, может быть причиной возникновения высоких усадочных напряжений в композитном реставрационном материале и способствовать возникновению микрозазоров по границе раздела пломба–зуб. В связи с этим одним из проверенных способов формирования равномерной трёхмерной шероховатости поверхности является травление кислотными гелями [10,11].

В доступной литературе накоплен большой объем данных, указывающих на острую необходимость кислотного травления эмали независимо от используемой адгезивной системы. Кроме того, предварительная воздушно-абразивная обработка зуба частицами Al_2O_3 на протяжении многих лет считается передовым методом. Однако использование мягких абразивных порошков для обработки поверхностей зубов может по-разному изменять топографию поверхности эмали и, как следствие, снижать эффективность кислотного травления [4,7].

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось изучение влияния кислотного травления на среднюю шероховатость поверхности эмали после традиционной обработки алмазными борами с последующей воздушно-абразивной обработкой смесями на основе порошков оксида алюминия и эритритола.

Материалы и методы. Исследованы 18 удаленных по ортодонтическим показаниям моляра без признаков кариозных поражений у пациентов в возрастной категории 20-24 года. После последовательной обработки в ультразвуковой ванне с 80% раствором спирта и дистиллированной водой из общего числа удаленных зубов сформированы две группы исследований по 9 образцов в каждой. Для проведения исследований использовались только коронковые части зубов. В образцах 1-й группы (n=9) притирочные поверхности формировались с щёчной стороны, а в образцах 2-й группы (n=9) – с окклюзионной. Шлифование поверхностей зубов обеих групп проводилось алмазными перфорированными дисками (М -

машинная обработка) с постоянным водяным охлаждением до образования ровных участков эмали. Затем образцы зубов полировались наждачной бумагой с постепенным увеличением зернистости от 400 до 1200 единиц, после чего шлифовались со скоростью 40 000 об/мин алмазными борами (FG 133139, NTI-Kahla GmbH), установленными в угловой наконечник (1:5 A 200 l, T2 Line, Dentsply Sirona). Далее образцы каждой группы были разделены на 3 подгруппы (по 3 образца в каждой), в зависимости от типа обработки поверхности зубов (М-машинная обработка; А- оксид алюминия; Е-эритритол). В первых подгруппах1М (n=3) и 2М (n=3) обработка поверхности заключалась в шлифовании твердых тканей только алмазным бором; во вторых подгруппах 1А (n=3) и 2А (n=3) шлифование сочеталось с воздушно-абразивной обработкой порошком Al_2O_3; в третьих подгруппах 1Е (n=3) и 2Е (n=3) для воздушно-абразивной обработки использовался порошок на основе эритритола.

Размер частиц порошка Al_2O_3 составлял 27 мкм (KaVo, Биберах, Германия), а размер частиц эритритола – 14 мкм (Air-Flow Plus (AFP), EMS, Нион, Швейцария). Воздушно-абразивную обработку проводили при постоянном потоке частиц под давлением 0,25 МПа с выдержкой 30 секунд. Сопло располагали на расстоянии 3–5 мм под углом 45° к поверхности. После этого подготовленные поверхности тщательно промывали воздушно-водяным спреем в течение 30 секунд и высушивали. Для определения шероховатости эмали до и после кислотного травления изучаемые поверхности каждого образца условно делились на 2 половины. Часть поверхности, предназначенная для кислотного травления, обозначалась буквой “С”. С целью получения качественных изображений образцы покрывали 10 нм слоем золота на установке магнетронного напыления Quorum (Q150R ES). Сканирующую электронную микроскопию проводили на микроскопе SEM EVO MA 15 (Carl Zeiss). Качественные и количественные характеристики профиля эмали оценивали на каждом из 36 участков в 10 секторах, после чего проводился анализ полученных данных и подсчитывались средние значения микро-шероховатости (Ra).

При статистической обработке материала были использованы методы математической статистики, в частности: частотный анализ (%); методы вариационной статистики (среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (δ), стандартная ошибка (m), дисперсионный анализ (t-критерий Стьюдента)). Статистическая обработка клинического материала была проведена при помощи статистического пакета прикладных программ «Stat Soft Statistica v7.0».

Результаты. Анализ полученных данных показал (таблица), что традиционная обработка эмали алмазным бором способствовала формированию наибольшей микро-шероховатости, характеризующейся наличием зон хрупкого и гладкого пластичного разрушения, а также обломков эмалевых призм как на щечной, так и жевательной поверхностях

образцов (рис.№1 a, b). Последующее кислотное травление препарированных поверхностей приводило к их очищению от осколков эмали, частичному растворению призм и межпризменных пространств (рис.№1 c, d) и достоверному снижению микро-шероховатости поверхности у 1MC и 2MC в 1,8 и 1,7 раза соответственно (p=0,000).

Таблица

Показатели Ra эмали после обработки различными методами

Микро-шероховатость (Ra)	1M (n=30)	2M (n=30)	1A (n=30)	2A (n=30)	1E (n=30)	2E (n=30)
Ra (µm) до кислотного травления	9,9±0,7	9,6±0,8	3,4±0,3	4,9±0,4	7,9±0,6	7,9±0,5
Ra (µm) после кислотного травления (C)	5,4±0,4	5,5±0,4	4,4±0,7	5,4±0,3	5±0,4	5±0,3

***P (0,000)**: 1A-2A; 1M-1MC; 2M-2MC;1A-1AC; 2A-2AC;1E-1EC; 2E-2EC;1M-1A;1M-1E;1A-1E; 2M-2A; 2M-2E;2A-2E;1M-2MC; 2M-1MC;1A-2AC; 1E-2EC; 2E-1EC;1M-1AC; 1M-2AC; 2M-1AC; 2M-2AC; 1M-1EC; 1M-2EC; 2M-1EC; 2M-2EC;1A-1EC; 1A-2EC; 1AC-2AC; 1AC-1EC; 1AC-2EC; 2AC-1EC; 2AC-2EC;1MC-1EC; 1MC-2EC; 2MC-1EC; 2MC-2EC;1MC-1AC; 2MC-1AC;2AC-1EC; 2AC-1EC*

***P (0,001)**: 2A-1AC*

***P (>0,05)**: 1M-2M; 1E-2E (>0,05); 2A-1EC (>0,05); 2A-2EC (>0,05);1MC-2MC (>0,05); 1EC-2EC (>0,05);2MC-2AC (>0,05); 1MC-2AC (>0,05)*

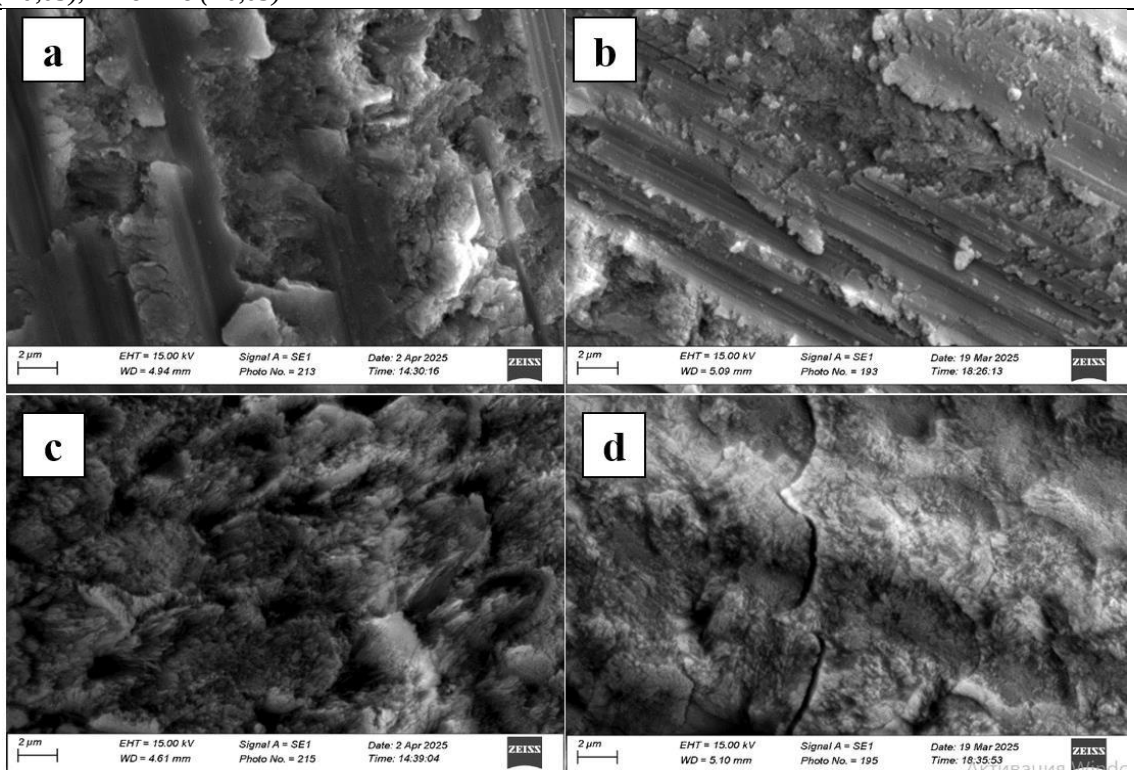


Рис.1: a -1M, b – 2M, c – 1MC, d – 2MC

Воздушно-абразивная обработка эмалевых шлифов порошком на основе эритритола была эффективна в отношении очистки поверхностей от обломков призм, но не способствовала устранению следов хрупкого и гладкого пластичного разрушения, связанных с препарированием эмали алмазным бором (рис.2 a, b). Этот вид обработки приводил к снижению уровня линейной микро-шероховатости щечной и окклюзионной эмали в 1,3 и 1,2 раза соответственно по сравнению с традиционным препарированием. При этом последующее кислотное травление способствовало типовому растворению призм и межпризменных пространств на поверхности эмали (рис.2 c, d) и еще большему снижению изучаемого показателя до уровня 5 µm (p=0,000).

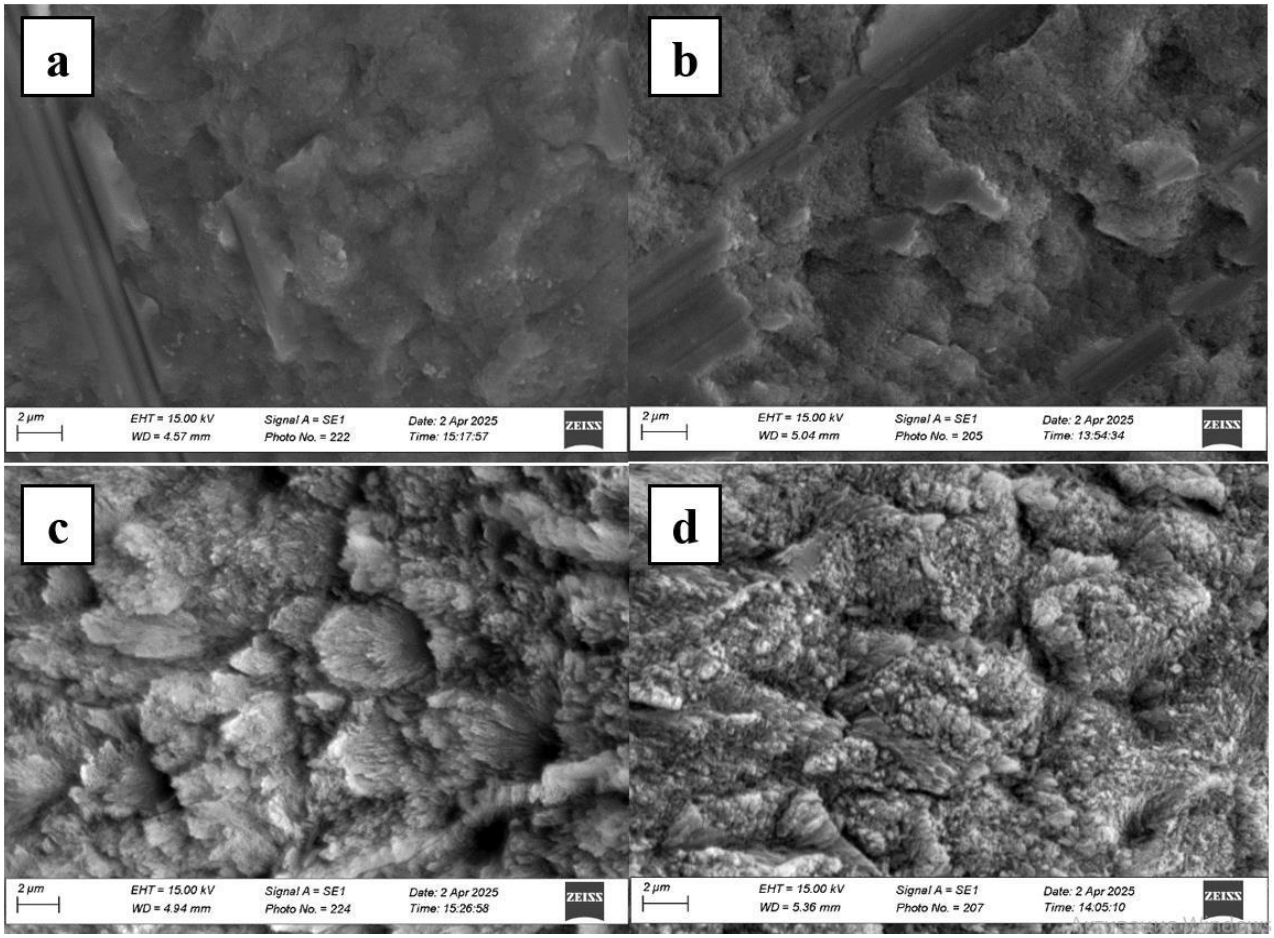


Рис.2: a -1E, b – 2E, c – 1EC, d – 2EC

Воздушно-абразивная обработка щечных и окклюзионных шлифов эмали порошком Al_2O_3 после традиционного препарирования поверхностей алмазным бором способствовала резкому снижению микро-шероховатости в 2,9 и 1,9 раза (p=0,000). Визуальный анализ микроснимков показал полное устранение следов пластичного и хрупкого разрушения, характерных для препарирования алмазным бором. Однако, было отмечено наличие обломков эмалевых призм преимущественно на поверхности щечных шлифов, и формирование значительного количества микротрещин и углублений на

окклюзионной поверхности эмали (рис.3 a, b). Последующее кислотное травление способствовало как очищению эмалевых шлифов от обломков твердых тканей (рис.3 c, d), так и повышению уровня микро-шероховатости щечной и окклюзионной поверхностей в 1,3 и 1,1 раза соответственно (p=0,000). Помимо этого, были выявлены достоверные отличия в значениях Ra между 1A и 2A, а также 1AC и 2AC в 1,4 и 1,2 раза соответственно (p=0,000).

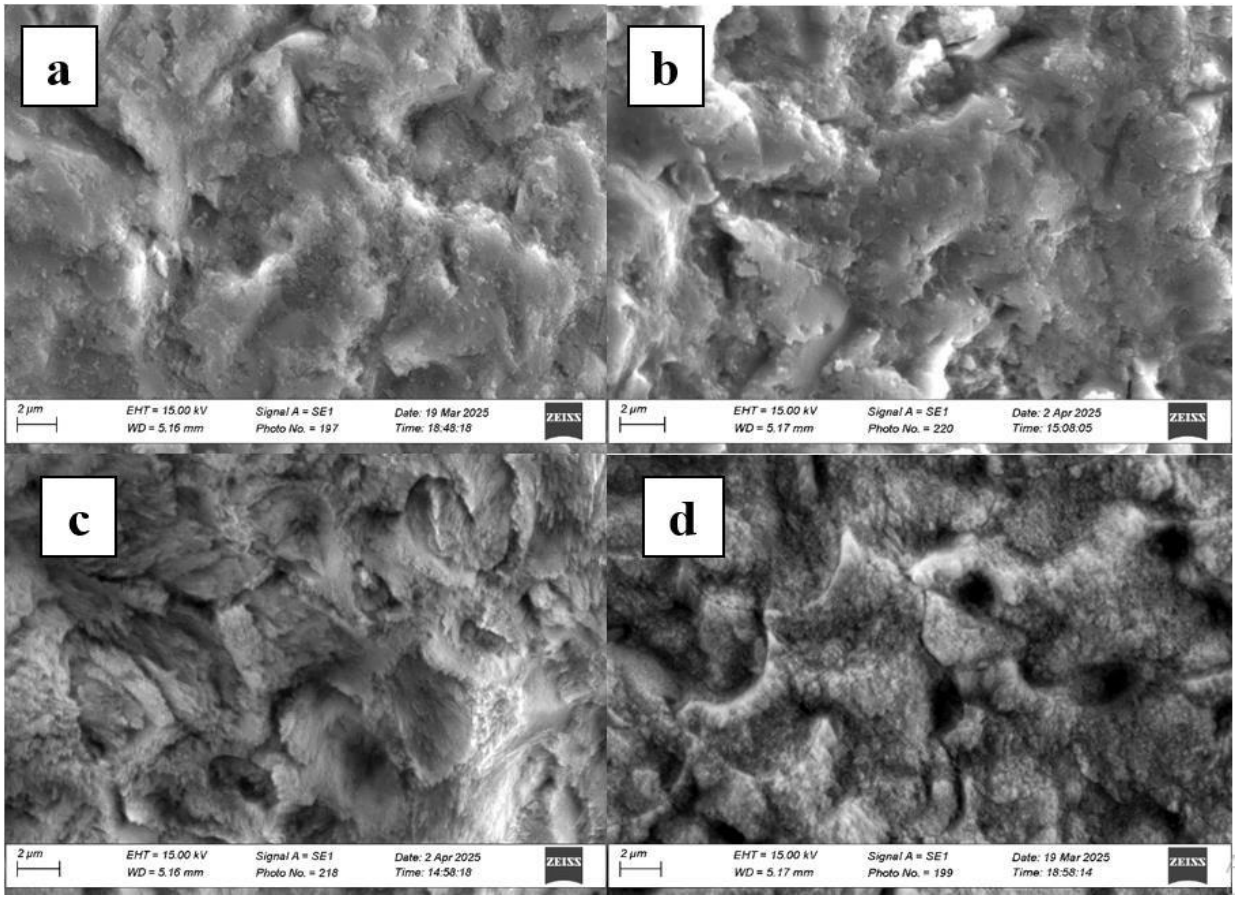


Рисунок 3: a -1A, b – 2A, c – 1AC, d – 2AC

Обсуждение

Среди приоритетных направлений в разработке новых подходов к лечению и восстановлению зубов особенно выделяют минимальную инвазивность и высокую эстетичность. Открытие М. Буонокора и дифференцированное использование разнообразных воздушно-абразивных смесей для очистки и препарирования поверхности зубной эмали стали залогом герметичности и безупречности прямых композитных реставраций [3].

Однако, особенность структуры эмали заключается в ее анизотропии, и использование одного метода препарирования в сочетании с кислотным травлением может способствовать возникновению разнообразных изменений на разных поверхностях зуба.

На поверхности эмали принято различать 5 вариантов изменений микроструктуры поверхности, возникающих после традиционного кислотного травления: (1) напоминающий пчелиные соты с преимущественным растворением центральной части призм; (2) напоминающий булыжную мостовую с преимущественным растворением межпризменных пространств; (3) сочетание 1-го и 2-го вариантов; (4) изрытая поверхность; и (5) гладкая поверхность.

Анализ полученных микроизображений установил, что кислотное травление щечной поверхности эмали у образцов с традиционным препарированием и его сочетании с воздушно-абразивной обработкой эритритолом вызывало изменения смешанного типа, напоминающие пчелиные соты и булыжную мостовую. На окклюзионной стороне протравленной эмали при использовании тех же методов препарирования преимущественно наблюдались изменения, напоминающие булыжную мостовую.

Поверхности щечной и окклюзионной эмали, обработанные порошком Al_2O_3 и протравленные кислотой можно было охарактеризовать, как изрытые, с наиболее выраженными изменениями на окклюзионной поверхности эмалевых шлифов.

Таким образом, было установлено, что воздушно-абразивная обработка и последующее кислотное травление эмали способствовало достоверному снижению микро-шероховатости поверхности, сформированной алмазным бором. Также было отмечено отсутствие статистической разницы в величине микро-шероховатости щечных и окклюзионных шлифов эмали после препарирования алмазным бором, воздушно-абразивной обработки эритритолом и кислотного травления. Достоверная разница в величине микро-шероховатости между щечными и окклюзионными шлифами была обнаружена после воздушно-абразивной обработки порошком Al_2O_3 с последующим кислотным травлением.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. Annette Wiegand, Clemens Lechte, Philipp Kanzow. Adhesion to eroded enamel and dentin: systematic review and meta-analysis. Dental Materials, Volume 37, Issue 12, 2021, Pages 1845-1853.

2. Bevilacqua L, Cadenaro M, Sossi A, Biasotto M, Di Lenarda R. Influence of air abrasion and etching on enamel and adaptation of a dental sealant. Eur J Paediatr Dent. 2007 Mar;8(1):25-30. PMID: 17359211.

3. Buonocore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. J Dent Res. 1955 Dec;34(6):849-53. doi: 10.1177/00220345550340060801. PMID: 13271655.

4. Cerci BB, Roman LS, Guariza Filho O, Camargo ES, Tanaka OM. Dental enamel roughness with different acid etching times: Atomic force microscopy study. Eur J Gen Dent 2012;1:187-91.

5. Dmitry Zaytsev, Peter Panfilov. Anisotropy of the mechanical properties of human dental enamel. Materials Letters, Volume 159, 2015, Pages 428-431, ISSN 0167-577X, https://doi.org/10.1016/j.matlet.2015.07.057.

6. Eram A, Vinay Kr R, K N C, Keni LG, Shetty DD, Zuber M, Kumar S, S P. Air-Abrasion in Dentistry: A Short Review of the Materials and Performance Parameters. J Biomed Phys Eng. 2024 Feb 1;14(1):99-110. doi: 10.31661/jbpe.v0i0.2310-1670. PMID: 38357598; PMCID: PMC10862117.

7. Koup MA, Blatz MB. The Selective Enamel Etch Technique. Compend Contin Educ Dent. 2024 May;45(5):243-246; quiz 247. PMID: 38900462.

8. Lagarde M, Vennat E, Attal JP, Dursun E. Strategies to optimize bonding of adhesive materials to molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. Int J Paediatr Dent. 20204;30(4):405-420. doi: 10.1111/ipd.12621. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31990108.

9. Li Q-Z, Wang C-Y, Zheng L-J, Zhao D-N, Zeng C-F. Machinability of enamel under grinding process using diamond dental burrs. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine. 2019;233(11):1151-1164. doi:10.1177/0954411919873804

10. Melkumyan T.V. Makhamadaminova K.D., Kamilov E.Kh. Clinical and Experimental Evaluation of the Effectiveness of «Soft-Start» Polymerization in Dental Composite Restoration// International Journal of Biomedicine. 2012;2(3):242-245.

11. Melkumyan T.V., Kakhkharova D.J., Dadamova A.D,, Kamilov N.Kh., Siddikova S.Sh., Rakhmatullaeva Sh.I., Seyederfan M. Masouleh. Comparative analysis of in vitro performance of total-etch and self-etch adhesives // International Journal of Biomedicine. 2016;6(4):283-286.

12. Melkumyan T.V., Musashaykhova Sh.K., Khabadze Z.S., Makeeva M.K., Dashtieva M.U., Kakharova D.J., Dadamova A.D. Shear bond strength of two self-etching adgesives to AIR- abraded dentin: an in vitro study.// International Journal of Biomedicine. 2022;12(4):591-595.

13. Shi-xiong Wu, Xiang Gong, Yong-qian Ni, Wang-lin Chen, Cheng-yong Wang. Material removal and surface damage in high-speed grinding of enamel. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, Volume 136,2022,105532,ISSN1751-6161, https://doi.org/10.1016/ j.jmbbm. 2022. 105532.

14. Timur V. Melkumyan, PhD, ScD; Shahnoza K. Musashaykhova; Fatima Yu. Daurova, PhD, ScD; Nuriddin Kh. Kamilov; Surayo Sh. Sheraliyeva, PhD; Angela D. Dadamova. Effect of Air-Abrasion on Shear Bond Strength of Resin Composite to Dentin: A Study in Vitro// International Journal of Biomedicine. 2021;11(4):451-455.http://dx.doi.org/10.21103/Article11(4) OA10

15. Zurab Khabadze, Yulia Generalova, Saida Abdulkerimova, Marina Dashtieva, Mariana Borlakova, Roman Meremkulov, Oleg Mordanov, Khalimat Magomedova, Alena Kulikova, Yusup Bakaev, Alexandra Golubenkova, Leonid Voskressensky, Timur Melkumyan. Analysis of the Anaerobic Conversion Efficiency of Various Group Composite Material. // Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X 2023; 16(3):975-982.

УДК: 616.006.04-031.13-021.3-085.281

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Адилходжаев А.А.[1,2], Баймаков С.Р. [1], Хуснуддинов Н.З[3]., Рисбоев Р.С.[1]
[1] Ташкентский Государственный медицинский университет.
[2] Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии
[3]Международный Университет «Кимё» в Ташкенте

MODERN APPROACH TO THE ROLE OF RADIATION AND CHEMOTHERAPY OF GASTRIC CANCER

Adilkhodjaev A.A.[1,2],Baymakov S.R.[1], Khusnuddinov N.Z.[3], Risboyev R.S. [1]
[1]Tashkent State Medical University
[2] Republican Specialized Scientific and Practical Center of Oncology and Radiology.
[3] «Kimyo» International University in Tashkent

ME’DA SARATONIDA RADIOTERAPIYA VA KIMYOTERAPIYANING O’RNIGA ZAMONAVIY NAZAR

Adilxodjaev A.A.[1,2,] Baymakov S.R.[1,2,] Xusnuddinov N.Z.[3], Risboyev R.S. [1]
[1]Toshkent davlat tibbiyot universiteti
[2] Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy markazi
[3] Toshkent shahridagi «Kimyo» xalqaro universiteti

АННОТАЦИЯ

В международных рекомендациях NCCN химиолучевая терапия при раке желудка, предлагается как альтернатива одной только химиотерапии при местнораспространённом неоперабельном или потенциально операбельном процессе. Хотя данные рекомендации основаны на крупных клинических исследованиях, частота назначения лучевой терапии при раке желудка по-прежнему остаётся низкой. Остается дискуссионный вопросы относительно непосредственной пользы проведения химиолучевого лечения у больных раком желудка, и рутинно данная терапия не назначается, но при этом лучевое лечение может быть рекомендовано отдельным пациентам, которым оно поможет справиться с болезнью при условии сохранения качества жизни.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, радиотерапия, химиолучевая терапия.

ABSTRACT

The NCCN international guidelines recommend chemoradiation therapy for gastric cancer as an alternative to chemotherapy alone in locally advanced, unresectable, or potentially resectable disease. Although these recommendations are based on large clinical trials, the use of radiation therapy for gastric cancer remains low. There remains controversy regarding the direct benefit of chemoradiation therapy in patients with gastric cancer, and this therapy is not routinely prescribed, but radiation therapy may be recommended for selected patients for whom it will help cope with the disease while maintaining quality of life.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiation therapy.

ANNOTATSIYA

NCCN xalqaro ko'rsatmalari mahalliy darajada rivojlangan, rezektsiya qilib bo'lmaydigan yoki rezektsiya qilish mumkin bo'lgan kasalliklarda faqat kimyoterapiyaga muqobil sifatida oshqozon saratoni uchun kimyoterapiyani tavsiya qiladi. Ushbu tavsiyalar katta klinik sinovlarga asoslangan bo'lsa-da, oshqozon saratoni uchun radiatsiya terapiyasidan foydalanish pastligicha qolmoqda. Oshqozon saratoni bilan og'rigan bemorlarda kemoradiyatsion terapiyaning to'g'ridan-to'g'ri foydasi haqida munozaralar mavjud va bu terapiya muntazam ravishda buyurilmaydi, ammo radiatsiya terapiyasi tanlangan bemorlarga tavsiya etilishi mumkin, ular hayot sifatini saqlab qolish bilan birga kasallik bilan kurashishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: oshqozon saratoni, kimyoterapiya, radiatsiya terapiyasi, kimyoterapiya.

Рак желудка (РЖ) - гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка [1]. Несмотря на свое снижение, РЖ является четвертой по распространенности формой рака и второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утверждают, что ежегодно от РЖ во всем мире погибают более 768 000 людей.

Лучевая терапия (ЛТ) была оценена в рандомизированных исследованиях как в предоперационных, так и в послеоперационных условиях у пациентов с резектабельным РЖ [1].

Для пациентов с РЖ (за исключением рака пищеводно-желудочного соединения) текущим стандартным лечением является гастрэктомия D2 с последующей адъювантной химиотерапией [2].

Для пациентов с прогрессирующим резектабельным РЖ (стадия cIII или выше) может быть рассмотрена неоадъювантная терапия [3], а для

пациентов с прогрессирующим РЖ EGJ может быть рассмотрена неоадъювантная химиолучевая терапия [4].

Для пациентов с опухолями непригодными для хирургического вмешательства, химиолучевая терапия может рассматриваться как альтернативный выбор [5].

Smalley et al. проверяли клинические и анатомические проблемы, связанные с ЛТ, и предложили подробные рекомендации по применению ЛТ для лечения пациентов с РЖ [6].

ЛТ в качестве монотерапии имеет минимальное значение у пациентов с неоперабельным РЖ [7]. Рандомизированные исследования показали лучший местный контроль при адъювантной лучевой терапии и улучшение общей выживаемости при адъювантной химиолучевой терапии.

Moertel C.G. и др. оценили фторурацил плюс ЛТ по сравнению только с ЛТ при лечении локального неоперабельного РЖ [8]. Пациенты, получавшие комбинированное лечение, имели значительно лучшие средние сроки общей выживаемости (ОВ) (13 месяцев против 6 месяцев) и 5-летняя ОВ (12% против 0%) по сравнению с теми, кто получает только ЛТ.

В другом исследовании, 90 пациентов с локально распространенным РЖ были рандомизированы при получении либо комбинированной химиотерапии с фторурацилом и ломустином, либо ЛТ с поддержанием фторурацила и ломустина [9]. Через 3 года кривая выживания достигла плато в группе комбинированного лечения, в то время как смертельные случаи, связанные с опухолью, продолжали происходить в группе с химиотерапией, что позволяет предположить, что небольшая доля пациентов может быть вылечена с помощью комбинированной модальной терапии.

В исследовании, проведенном Британской группой РЖ, 432 пациента были рандомизированы при проведении только операции или операции с последующей ЛТ или химиотерапией [10]. При 5-летнем наблюдении не было никакого преимущества выживания для пациентов, получающих послеоперационную ЛТ или химиотерапию по сравнению с теми, кто перенес только операцию. Тем не менее, наблюдалось значительное снижение рецидива локализации при добавлении ЛТ к хирургии (27% с операцией против 10% для хирургического вмешательства плюс ЛТ и 19% для хирургии плюс химиотерапия).

В другом исследовании, которое рандомизировало 370 пациентов с дооперационной ЛТ или группой только оперативного лечения, было показано значительное улучшение выживаемости в группе с предоперационным ЛТ (30% против 20%, p = 0,0094) [11]. Уровень резекции также был выше у больных с предоперационным ЛТ (89,5%) по сравнению с одной только операцией (79%), что позволяет предположить, что предоперационная ЛТ улучшает локальный контроль.

Результаты систематического обзора и мета-анализа также показали значительные преимущества для 5-летней выживаемости у пациентов с резектируемым (операбельным) РЖ при добавлении ЛТ к хирургии [12].

ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT) имеет потенциал для снижения излучения и его вредного воздействия путем обеспечения больших доз ЛТ к тканям-мишеням при щадящих дозах на соседние органы. Ретроспективные исследования показали, что IMRT может привести к уменьшению объемов удаляемого органа и вредного воздействия по сравнению с традиционными методами ЛТ [13, 14, 15, 16].

Рекомендации по лечению ЛТ должны быть сделаны после совместной консультации и/или обсуждения междисциплинарной командой, которая должна включать медицинских онкологов, радиационных онкологов, хирургических онкологов, радиологов, гастроэнтерологов и патологов.

Эта междисциплинарная команда должна рассмотреть исследования визуализации и отчеты об эндоскопии, чтобы обеспечить информированное определение объема лечения и полевых границ до моделирования [17].

Вся доступная информация из до лечебных диагностических исследований должна использоваться для определения объема (площади) мишени. Направление изображения может использоваться надлежащим образом для улучшения клинического нацеливания [18].

В целом, опухоли Siewert типа I и II следует управлять руководящими принципами ЛТ, применимыми к раку пищевода и пищеводно-желудочного соединения. В зависимости от клинической ситуации, опухоли Siewert типа III могут быть надлежащим образом управляться на основе руководящих принципов ЛТ, применимых к раку пищевода, пищеводно-желудочного соединения или РЖ. Эти рекомендации могут быть изменены в зависимости от местоположения основной части опухоли [17].

Рекомендуемая общая терапевтическая доза ЛТ для опухоли от 45 до 50,4 Гр, разделенной на суточные дозы по 1,8 Гр. После лечения опухоль должна быть повторно оценена, чтобы судить, может ли пациент пройти операцию или продолжить системное лечение [19].

Для пациентов с потенциально резектабельными опухолями, в дополнение к видимым поражениям (первичные/метастатические опухоли или лимфатические узлы), подтвержденным визуальными исследованиями, может быть рассмотрено расширение поля облучения для включения областей высокого риска лимфодренажа [20, 21].

Для неоперабельных опухолей может быть рассмотрена радикальная ЛТ в общей терапевтической дозе 50-60 Гр. Для слабых пациентов или пациентов с обширным нерезектабельным раком поле облучения должно включать только видимую опухоль, избегая включения регионарных лимфатических узлов [22].

Рекомендуемая общая терапевтическая доза для паллиативной ЛТ составляет 30-40 Гр (10-20 циклов). Дозировка и объем облучения должны

основываться на общем состоянии пациента, размере поля облучения, ожидаемой продолжительности жизни и возможном повреждении облучения окружающих нормальных тканей и органов [23].

Было показано, что комбинированная модальная терапия значительно увеличивает выживаемость у пациентов с локальным РЖ [24, 25, 26]. Для локального резектируемого новообразования рекомендуется периоперационная химиотерапия [25, 27, 28, 29, 30]. Послеоперационное химиолучевое терапия рекомендуется для пациентов, у которых не проводили иссечение лимфатических узлов D2 [21, 31].

Другие варианты лечения включают предоперационную химиолучевую терапию [32, 33, 34] или послеоперационную химиотерапию (для пациентов, которым произведено первичное иссечение лимфатических узлов D2) [35, 36, 37]. Одна только химиолучевая терапия назначается для пациентов с неоперабельным заболеванием или для пациентов, которые отказываются от операции.

Было доказано, что периоперационная терапия (неоадъювантная химиолучевая терапия + хирургия + адъювантная химиотерапия / лучевая терапия) РЖ превосходит хирургическое вмешательство только в западных странах, поскольку они могут увеличить число радикальных резекций и улучшить выживаемость, не увеличивая при этом риск послеоперационных осложнений и смертей [30, 38, 39].

Кроме того, неоадъювантная химиотерапия до радикальной гастрэктомии в азиатских исследованиях также позволяло значительно улучшить показатели ремиссии опухоли, увеличить частоту резекции R0 и безопасность лечения [40, 41]. Преимущества периоперационной химиолучевой терапии для выживания по сравнению с послеоперационной химиотерапией после радикальной гастрэктомии D2 еще предстоит определить в крупных клинических испытаниях III фазы.

Исследование RESOLVE [42], большое когортное контролируемое РКИ III фазы, проведенное китайскими исследователями, направленное на сравнение эффективности и безопасности адъювантной XELOX или адъювантной SOX с периоперационным SOX (неоадъювантый SOX следовал 5 циклам адъювантного SOX) у местно-распространенных пациентов с РЖ после радикальной гастрэктомии D2. Они обнаружили, что периоперационный SOX превосходит адъювантный XELOX (3-летний показатель DFS: 62,0% против 54,8%; P = 0,045), в то время как адъювантный SOX не уступал адъювантному XELOX (3-летний показатель DFS: 60,3% против 54,8%; P = 0,162). Поэтому 3 цикла неоадъювантной химиотерапии SOX и 5 циклов адъювантного SOX с последующим 3 циклами монотерапии S-1 рекомендуются в качестве периоперационного лечения местно-распространенного РЖ.

Кроме того, в тот же период было проведено исследование PRODIGY [43] сообщалось, что для местно-распространенного РЖ, в стадиях

cT2/3N+M0 или cT4/NxM0, 3 цикла неоадъювантного доцетаксела плюс оксалиплатин плюс S-1 (DOS) химиотерапия плюс 8 циклов послеоперационной монотерапии S-1, по сравнению с операцией, за которой следуют 8 циклов монотерапии S-1, позволяли значительно улучшить 3-летнюю выживаемость с излечением (DFS). Таким образом, режим DOS также может быть рекомендован в качестве неоадъювантной химиотерапии для местно-распространенных пациентов с РЖ.

В настоящее время рекомендуемые неоадъювантные схемы химиотерапии при РЖ включают XELOX [44], FOLFOX [45], цисплатин в сочетании с S-1 (SP) [46] и SOX [47].

Результаты большого проспективного исследования III фазы FLOT4-AIO [48] показали, что по сравнению с режимом эпирубицин плюс цисплатин (ECF)/эпирубицин плюс цисплатин и капецитабин (ECX), доцетаксел в сочетании с режимом оксалиплатина, лейковорина и 5- фторурацил (FLOT) был связан с улучшением 3-летней OB и DFS, имел более высокую частоту резекции R0. Поэтому режим FLOT также может быть использован в качестве рекомендуемого режима для предоперационной химиотерапии РЖ.

Что касается HER2-положительного РЖ, было проведено несколько исследований периоперационного лечения анти-HER2 препаратами, включая двойную или тройную химиотерапию, комбинацию с моноклональным антителом (mAb) или двойное лечение анти-HER2. Например, в исследовании KEYNOTE-811 [49], добавление пембролизумаба к трастузумабе и химиотерапию заметно уменьшает размер опухоли, вызывает полные ответы у некоторых участников и значительно улучшает количество объективных улучшений. Поскольку окончательные результаты этих испытаний должны быть опубликованы, в настоящее время не предложена стандартная стратегия лечения.

Результаты международного многоцентрового исследования CRITICS [29] показали, что для пациентов с резектабельным РЖ стадии IB-IVA или раком EGJ, получавших неоадъювантный эпирубицин, цисплатин или оксалиплатин и капецитабин (ECC/EOC), химиотерапию с последующим лечебным намерением гастрэктомии с адекватной диссекцией лимфатических узлов (D1+ составлял 86% исследуемой популяции) и той же схемой химиотерапии, что и адъювантное лечение, назначаемое отдельно или в сочетании с адъювантной лучевой терапией. Исследователи не обнаружили улучшения выживаемости у тех, кто прошел адъювантную химиолучевую терапию по сравнению с пациентами с резектабельным РЖ, получавшими неоадъювантную химиотерапию, адекватную хирургию и адъювантную химиотерапию.

Тем не менее, частота завершения исследования составила всего 50%, а 60% исследуемой когорты были пациентами I-II стадии. Таким образом,

местная контрольная доза ЛТ не могла быть полностью определена, что снижает ее клиническую референтную ценность.

Многонациональный мета-анализ данных отдельных пациентов [50], в котором исследовались связи статуса MSI с послеоперационным прогнозом и эффективностью периоперационной химиотерапии у пациентов с резектабельным РЖ, испытания ITACA-S [51] показали, что для резектабельных пациентов с РЖ dMMR/MSI-H прогноз пациентов, перенесших только операцию, был лучше, чем у тех, кто перенес операцию плюс адъювантную химиотерапию.

Для аденокарциномы EGJ, клинические исследования [32, 52] показали, что неоадъювантная химиолучевая терапия + хирургия + адъювантная химиотерапия были эффективны в более ранних стадиях опухоли, могли увеличить частоту резекции R0 и улучшить выживаемость, и не были связаны с повышенным риском осложнений или послеоперационной смерти.

Долгосрочные последующие результаты исследования POET [52], в котором изучалось добавление ЛТ к предоперационной химиотерапии у пациентов с локализованной аденокарциномой EGJ (аденокарциноме нижнего пищевода и кардия желудка), было продемонстрировано, что предоперационная химиолучевая терапия, по-видимому, снижала риск местных рецидивов и имела тенденцию продлевать выживаемость по сравнению с предоперационной химиотерапией, без увеличения нежелательных явлений и осложнений, связанных с хирургическим вмешательством.

Кроме того, многоцентровое клиническое исследование RTOG-9904 II фазы [32] продемонстрировали удовлетворительные результаты для пациентов с местно-распространенным РЖ, проходящих предоперационную химиолучевую терапию. Поэтому текущей рекомендацией для аденокарциномы III стадии EGJ является неоадъювантная химиолучевая терапия с последующей радикальной гастрэктомией D2.

Для местно-распространенного РЖ рекомендуется поощрение участия пациентов в клинических испытаниях предоперационной химиолучевой терапии для подтверждения доказательств. Рекомендуемые схемы одновременной химиотерапии включают паклитаксел в сочетании с 5-фторурацил, паклитаксел в сочетании с платиной или 5-фторурацил в сочетании с платиной. В настоящее время TOPGEAR [53], CRITICS-II [54] и III фаза проспективного клинического исследования Neo-CRAG [55], запущенные Онкологическим центром Университета Сунь Ят-сена, активно исследуют эффекты предоперационной химиолучевой терапии у этой категории пациентов.

Исследования, изучающие неоадъювантную химиотерапию и периоперационную химиотерапию у пациентов с раком EGJ, постепенно

увеличиваются, включая исследования из Азии, такие исследования как RESOLVE [42], PRODIGY [43] и RESONANCE [56].

В исследовании PRODIGY [43], рак EGJ составлял 5,6% исследуемой популяции, и результаты показали, что неоадъювантная химиотерапия с режимом DOS может достичь снижения стадии опухоли, повысить число резекции R0 и продлить выживаемость без рецидивов (PFS).

В исследовании RESOLVE [42] рак EGJ составлял 36,5% исследуемой популяции, и результаты показали, что по сравнению с адъювантной химиотерапией XELOX периоперационная химиотерапия SOX была связана с увеличением числа резекций R0 и увеличением сроков выживаемости с излечением (DFS).

Исследование в больнице Чжуншань Университета Фудань [57], где число пациентов с раком EGJ составило 32%, было показано, что неоадъювантный режим DOS является более эффективным, чем неоадъювантный режим XELOX, в улучшении как PFS, так и OS, без каких-либо дополнительных побочных эффектов. Согласно этим выводам, схемы DOS и SOX могут быть рассмотрены для неоадъювантной химиотерапии пациентов с раком EGJ.

Терапия S-1 плюс оксалиплатин (SOX) является наиболее часто используемой стандартной терапией первой линии при распространенном РЖ в Японии. SOX вызывает легкую тошноту и рвоту даже у пожилых пациентов, которые можно лечить, поддерживая пероральный прием с адекватным противорвотным лечением, обычно назначаемым в амбулаторных условиях. Нейтропения, тошнота и рвота при терапии COX чаще наблюдались у пациентов женского пола по сравнению с мужчинами [58].

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Ilson, D.H., Advances in the treatment of gastric cancer: 2020-2021. Curr Opin Gastroenterol, 2021. 37(6): p. 615-618.*
2. *Hacker, U., A. Hoffmeister, and F. Lordick, [Gastric Cancer: diagnosis and current treatment strategies]. Dtsch Med Wochenschr, 2021. 146(23): p. 1533-1537.*
3. *Bacalbasa, N., et al., Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy for advanced stage gastric cancer (Review). Exp Ther Med, 2021. 22(5): p. 1314.*
4. *Shen, J., et al., Adjuvant SOX chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy after D2 radical resection of locally advanced esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma: study protocol for a randomized phase III trial (ARTEG). Trials, 2021. 22(1): p. 753.*
5. *Kim, D.W., et al., Neoadjuvant versus Postoperative Chemoradiotherapy is Associated with Improved Survival for Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Cancer. Ann Surg Oncol, 2022. 29(1): p. 242-252.*
6. *Smalley, S.R., et al., Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol, 2012. 30(19): p. 2327-33.*
7. *Hazard, L., J. O'Connor, and C. Scaife, Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. World J Gastroenterol, 2006. 12(10): p. 1511-20.*

8. Moertel, C.G., et al., Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet, 1969. 2(7626): p. 865-7.

9. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer, 1982. 49(9): p. 1771-7.

10. Hallissey, M.T., et al., The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. Lancet, 1994. 343(8909): p. 1309-12.

11. Zhang, Z.X., et al., Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. 42(5): p. 929-34.

12. Valentini, V., et al., Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol, 2009. 92(2): p. 176-83.

13. Moningi, S., et al., IMRT Reduces Acute Toxicity in Patients Treated With Preoperative Chemoradiation for Gastric Cancer. Adv Radiat Oncol, 2020. 5(3): p. 369-376.

14. Trip, A.K., et al., IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. Radiother Oncol, 2014. 112(2): p. 289-94.

15. Ringash, J., et al., IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 63(3): p. 732-8.

16. Ren, F., et al., Efficacy and safety of intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation treatment for patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Radiat Oncol, 2019. 14(1): p. 84.

17. Ajani, J.A., et al., Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2022. 20(2): p. 167-192.

18. Mesci, A. and R.K. Wong, Current and future strategies for radiation therapy in gastric cancer. J Surg Oncol, 2022. 125(7): p. 1161-1175.

19. Ng, S.P. and T. Leong, Role of Radiation Therapy in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol, 2021. 28(8): p. 4151-4157.

20. Shinde, A., et al., The evolving role of radiation therapy for resectable and unresectable gastric cancer. Transl Gastroenterol Hepatol, 2019. 4: p. 64.

21. Macdonald, J.S., et al., Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med, 2001. 345(10): p. 725-30.

22. Hamasaki, T., et al., [Two Cases of Unresectable Gastric Cancer Where Bleeding Was Controlled by Radiation]. Gan To Kagaku Ryoho, 2020. 47(13): p. 2364-2366.

23. Hashimoto, K., et al., Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. 135(8): p. 1117-23.

24. Al-Batran, S.E. and S. Lorenzen, Management of Locally Advanced Gastroesophageal Cancer: Still a Multidisciplinary Global Challenge? Hematol Oncol Clin North Am, 2017. 31(3): p. 441-452.

25. Cai, Z., et al., Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: A network meta-analysis of the literature from the past 20 years. Surg Oncol, 2018. 27(3): p. 563-574.

26. Coccolini, F., et al., Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. Int J Surg, 2018. 51: p. 120-127.

27. Al-Batran, S.E., et al., Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet, 2019. 393(10184): p. 1948-1957.

28. Ychou, M., et al., Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol, 2011. 29(13): p. 1715-21.

29. Cats, A., et al., Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19(5): p. 616-628.

30. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med, 2006. 355(1): p. 11-20.

31. Dikken, J.L., et al., Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(14): p. 2430-6.

32. Ajani, J.A., et al., Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. J Clin Oncol, 2006. 24(24): p. 3953-8.

33. van Hagen, P., et al., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med, 2012. 366(22): p. 2074-84.

34. Shapiro, J., et al., Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2015. 16(9): p. 1090-1098.

35. Noh, S.H., et al., Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. 1389-96.

36. Park, S.H., et al., Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J Clin Oncol, 2015. 33(28): p. 3130-6.

37. Bang, Y.J., et al., Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet, 2012. 379(9813): p. 315-21.

38. Kuhnle, P.J., K.F. Israel, and M. Menges, Real-life data on improvement of survival after perioperative chemotherapy versus surgery alone on resectable adenocarcinoma of the stomach - a single-center study. Z Gastroenterol, 2019. 57(5): p. 606-610.

39. D'Ugo, D., et al., Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? Lancet Oncol, 2009. 10(2): p. 191-5.

40. Kim, Y.W., et al., A phase II study of perioperative S-1 combined with weekly docetaxel in patients with locally advanced gastric carcinoma: clinical outcomes and clinicopathological and pharmacogenetic predictors for survival. Gastric Cancer, 2016. 19(2): p. 586-596.

41. Wang, X., et al., A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. Br J Cancer, 2016. 114(12): p. 1326-33.

42. Ji, J., et al., Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: a randomized phase III trial (RESOLVE trial). Annals of Oncology, 2019. 30: p. v877.

43. Kang, Y.-K., et al., Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O) and S-1 (S)(DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC)(PRODIGY). Annals of Oncology, 2019. 30: p. v876-v877.

44. Sumpter, K., et al., Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and

oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer, 2005. 92(11): p. 1976-83.

45. Li, Z.Y., et al., Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. J Surg Oncol, 2012. 105(8): p. 793-9.

46. Kochi, M., et al., Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy With S-1 and CDDP in Patients With Lymph Node Metastatic Stage II or III Gastric Cancer. Am J Clin Oncol, 2017. 40(1): p. 17-21.

47. Li, T. and L. Chen, [Efficacy and safety of SOX regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2011. 14(2): p. 104-6.

48. Al-Batran, S.-E., et al., Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. 2017, American Society of Clinical Oncology.

49. Janjigian, Y.Y., et al., The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature, 2021. 600(7890): p. 727-730.

50. Pietrantonio, F., et al., Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37(35): p. 3392-3400.

51. Bajetta, E., et al., Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. Ann Oncol, 2014. 25(7): p. 1373-1378.

52. Тилляшайхов, М. Н., Адилходжаев, А. А., Худояров, С. С., Рахимов, О. А., Бойко, Е. В., Хасанов, Ш. Т., ... & Отабоев, А. Х. Первый опыт лапароскопической гастрэктомии с d2 лимфодиссекцией. ўзбекистон хирургияси, 91.

53. Leong, T., et al., TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). BMC Cancer, 2015. 15: p. 532.

54. Slagter, A.E., et al., CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. BMC Cancer, 2018. 18(1): p. 877.

55. Zhang, N., et al., Progress of preoperative and postoperative radiotherapy in gastric cancer. World Journal of Surgical Oncology, 2018. 16(1): p. 187.

56. Li, T. and L. Chen, Randomized, multicenter, controlled evaluation of S-1 and oxaliplatin (SOX regimen) as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients (RESONANCE trial). 2014, American Society of Clinical Oncology.

57. Wang, Y., et al., Efficacy after preoperative capecitabine and oxaliplatin (XELOX) versus docetaxel, oxaliplatin and S1 (DOS) in patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a propensity score matching analysis. BMC Cancer, 2018. 18(1): p. 702.

*58. Yamada, Y., Present status and perspective of chemotherapy for patients with unresectable advanced or metastatic gastric cancer in Japan. Glob Health Med, 2020. **2**(3): p. 156-163.*

УДК: 616.37-002.4+616.8-07

ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ОБЕСПЕЧЕНИЕМ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА

Ходиев Хаммажон Сидикович д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Баймаков Сайфиддин Рисбаевич - д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
ORCID ID: 0000-0003-1096-835X
Бурханов Жасуржон Жамшид Угли - старший преподаватель
Университет бизнеса и науки (Ташкент, Узбекистан)
ORCID ID: 0009-0003-3928-3722

INDICATIONS FOR SURGERY IN ACUTE PANCREATITIS WITH MAINTENANCE OF THE BODY'S PROTEIN-ENERGY BALANCE

Khodiev Khammazhon Sidikovich, MD, Professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Baimakov, Sayfiddin Risbaevich, MD, Professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
ORCID ID: 0000-0003-1096-835X
Burkhanov Zhasurjon Zhamshid Ugly - Senior Lecturer
University of Business and Science (Tashkent, Uzbekistan)
ORCID ID: 0009-0003-3928-3722

ORGANIZMNING OQSIL-ENERGETIK MUVOZANATINI TA’MINLASH BILAN O‘TKIR PANKREATITDA OPERATSIYAGA KO‘RSATMALAR

Xodiyev Xammajon Sidiqovich t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
Baymakov Sayfiddin Risbayevich - t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
ORCID ID: 0000-0003-1096-835X
Burxonov Jasurjon Jamshid o‘g‘li - katta o‘qituvchi
Biznes va fan universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)
ORCID ID: 0009-0003-3928-3722

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена определению показаний к оперативному лечению при остром панкреатите с учетом обеспечения адекватного белково-

энергетического баланса организма. Рассмотрены показания к операции в ранние и поздние сроки развития заболевания, критерии оценки тяжести течения патологического процесса и программы нутритивной поддержки пациентов.

Ключевые слова. Острый панкреатит, показания к операции, панкреонекроз, белково-энергетический баланс, нутритивная поддержка, энтеральное питание

ABSTRACT

This article is devoted to determining the indications forsurgical treatment of acute pancreatitis, taking into account the need to ensure an adequateprotein-energy balance in the body. The article considers the indications for surgery in theearly and late stages of the disease, the criteria for assessing the severity of thepathological process, and nutritional support programs for patients.Keywords. Acute pancreatitis, indications for surgery,pancreonecrosis, protein-energy balance, nutritional support,enteral nutrition.

Keywords. Acute pancreatitis, indications for surgery, pancreatic necrosis, protein-energy balance, nutritional support, enteral nutrition.

ANNOTATSIYA

Maqola organizmning yetarli oqsil-energetik muvozanatini ta’minlashni hisobga olgan holda o‘tkir pankreatitda jarrohlik davolashga ko‘rsatmalarni aniqlashga bag‘ishlangan. Kasallik rivojlanishining erta va kechki muddatlarida operatsiyaga ko‘rsatmalar, patologik jarayon kechishining og‘irligini baholash mezonlari va bemorlarni nutritiv qo‘llab-quvvatlash dasturlari ko‘rib chiqilgan.

Kalit so‘zlar. O‘tkir pankreatit, jarrohlik amaliyotiga ko‘rsatmalar, pankreonekroz, oqsil-energetik muvozanat, ozuqaviy yordam, enteral oziqlantirish

Введение. Показания к операции при остром панкреатите продолжают оставаться предметом обсуждения [1,2]. В первые дни заболевания острым панкреатитом общее состояние больных отягощается тяжелой интоксикацией, расстройствами сердечно-сосудистой деятельности, острой дыхательной и острой печеночной недостаточностью [3]. Во время операции в ранние сроки ограничения некроза еще нет и определить необходимый объем вмешательства чрезвычайно трудно [4]. В то же время некоторые осложнения острого панкреатита, достигая определенной степени выраженности, становятся ведущими в клинической картине болезни и часто основной причиной смерти больных [5,6,7]. Поэтому представляет большой практический интерес выделение тех групп осложнений, развитие которых опасно для жизни больного, а также такой степени их выраженности, когда

риск оперативного вмешательства становится меньше риска дальнейшего консервативного лечения [8].

Одновременно есть и группа больных, у которых оперативное лечение в ранние сроки развития острого панкреатита необходимо ввиду складывающейся хирургической ситуации [9].

Материалы и методы: Проведено наблюдение за 270 больными острым панкреатитом, из них 113 человек были оперированы, у 157 проведено консервативное лечение. Нарастание симптомов панкреатита, хотя и является абсолютным показанием к операции, не всегда говорит о деструктивном характере панкреатита и тяжести состояния больного [9, 10].

Показания к операции в ранние сроки. У некоторых больных в начале приступа острого панкреатита диагностированы желчекаменная болезнь, хронический панкреатит с нарушением проходимости главного панкреатического протока [11]. У таких больных проведенное интенсивное консервативное лечение в первые 24-48 часов не приводит к купированию острых явлений, что требует оперативного вмешательства [15,16].

Острая почечная недостаточность, осложняющая течение острого панкреатита, несмотря на применение диуретиков и гемодиализа, приводит к летальному исходу в 60-80% случаев [12,13,14]. Снижение диуреза менее 1000 мл в сутки у больного острым панкреатитом при условии адекватной коррекции водно-электролитного равновесия следует считать показанием к операции [15].

Возникновение шока в начале приступа острого панкреатита сопровождается летальным исходом в 55-100% случаев [17]. Развитию шока при остром панкреатите предшествует появление и накопление сосудорасширяющих веществ в перитонеальном экссудате [12,13]. Снижение артериального давления ниже 90/40 мм рт.ст. в 40-50% случаев может привести к летальному исходу [16,17]. Возникновение шока, неподдающегося медикаментозной терапии при клинической картине острого панкреатита, считается показанием к экстренной операции [18].

Нарастающая желтуха является показанием к операции при остром панкреатите [19,20,22]. Энцефалопатия, гипергликемия, гипокальциемия наблюдаются как при деструктивных, так и при отечных формах острого панкреатита. Эти факторы указывают на тяжесть течения панкреатита и высокую вероятность панкреонекроза [10, 20].

Показания к операции в поздние сроки. Показаниями к операции в более поздние сроки развития острого панкреатита служат [21,27,28]: клинические признаки абсцесса в области поджелудочной железы; развитие гнойного панкреатита в результате нерационального дренирования очага

панкреонекроза; эрозивное кровотечение из сосудов панкреатодуоденальной зоны; отсутствие эффекта от консервативного лечения [29, 30].

При операциях в поздние сроки (более 1 месяца) после острого панкреатита в поджелудочной железе обнаруживаются осумкованные очаги панкреонекроза, абсцессы [31,32,33]. Подобные очаги деструкции могут приводить к возникновению осложнений, свойственных острому панкреатиту (свищи, кровотечения и т.д.) [34, 35, 36, 37].

Подобные изменения со стороны поджелудочной железы называются деструктивным панкреатитом в стадии осумкования. Правильный выбор и своевременное установление показаний к операции способствует улучшению результатов лечения острого панкреатита [30,32, 49].

Критерии прогнозирования тяжести течения. Для успешного выздоровления больных с острым панкреатитом имеет значение не только своевременное выполнение операции, но и оценка тяжести течения заболевания [8, 10]. Клинико-лабораторные показатели в первые 24-48 часов заболевания позволяют выделить несколько критериев прогнозирования тяжести течения данной патологии [10,15].

В первые сутки неблагоприятными признаками считаются: пожилой возраст (старше 55 лет), количество лейкоцитов >15×10⁹/л, сахар в крови >10 ммоль/л, сохраняющиеся боли после введения панкреатической рибонуклеазы. В первые 48 часов: снижение гематокрита более чем на 10%, соотношение АсАТ/АлАТ <1, уровень непрямого билирубина >60% при гипербилирубинемии, креатинин в крови >110 мкмоль/л, дефицит оснований >4 ммоль/л, pO_2 <60 мм рт.ст. [10,15,16].

Для легкого течения заболевания характерно наличие до 3 признаков, для течения средней тяжести 4-6, для тяжелого течения 7-9 признаков [10]. При наличии более 9 признаков прогноз считается крайне неблагоприятным. При этом отмечается возобновление болей, повышение температуры, активности альфа-амилазы крови, увеличение лейкоцитоза, нарастание палочкоядерного сдвига в формуле крови, формирование воспалительного панкреатического инфильтрата [11, 20].

Белково-энергетическая поддержка. Изучение степени катаболизма при остром панкреатите путем подсчета потерь азота с суточной мочой показывает, что величина теряемого азота при легком течении заболевания мало отличается от физиологических потерь и в среднем увеличивается в 1-2 раза [8, 50]. При средней степени тяжести патологического процесса потери азота возрастают в 1,5-2 раза к 3-5 суткам и снижаются, приближаясь к норме на 7-10 сутки [8, 50].

Для тяжелого течения заболевания характерны максимальные потери азота, в отдельных случаях в 2-3 раза превышающие норму, что отражает

большие потери белка, уменьшение тощей массы тела, дистрофию внутренних органов. Особенно велики они у пациентов с гнойно-некротическим панкреатитом при остром воспалении поджелудочной железы [49, 50].

Белково-энергетическая поддержка при лечении больных с острым панкреатитом легкого течения должна обеспечивать в среднем 10-15 г азота в сутки и не менее 1600-2000 ккал [50]. Объем инфузионной терапии для обеспечения нормальных волемических и реологических показателей должен составлять 2-3 л в сутки [8, 50].

При заболеваниях средней тяжести потребность в азоте и энергии повышается соответственно до 15-25 г и 3000 ккал в сутки. Инфузионная терапия в объеме 3-4,5 л должна включать плазмозамещающие препараты и средства, улучшающие микроциркуляцию [50].

При тяжелом крупноочаговом гнойно-некротическом панкреатите инфузия в объеме 4-6 л должна включать не менее 25-35 г азота и обеспечивать 3500-4000 ккал в сутки. В качестве энергоносителей целесообразно, помимо концентрированных (20-30%) растворов глюкозы, использовать сорбитол, а также жировые эмульсии (до 2-3 л в неделю) при условии адекватного периферического кровообращения [8, 50].

Больным с панкреонекрозом тяжелого течения в комплексе консервативного лечения наряду с парентеральным питанием рекомендовано энтеральное зондовое питание (ЭЗП) [8, 14, 50]. В задачи его входило дополнительное введение белка и энергии без активации экзокринной функции поджелудочной железы [50].

Применение ЭЗП в комплексе лечения больных с гнойно-некротическим панкреатитом позволяет уменьшить число осложнений, связанных с белковым и энергетическим истощением, в среднем на 5-15% (нагноение и вялое заживление ран, пневмонии, диспепсии, гидроторакс) и снизить затраты на парентеральное питание более чем в 2 раза [8, 50].

Выводы:

1. Оперативное лечение острого панкреатита необходимо в том случае, если течение последнего отягощается развитием осложнений, опасных для жизни больного.

2. Показаниями к операции в ранние сроки развития острого панкреатита являются: нарастание симптомов панкреатита; диагностированные до начала приступа острого панкреатита желчекаменная болезнь, хронический панкреатит с нарушением проходимости главного панкреатического протока, киста поджелудочной железы при отсутствии эффекта от консервативного лечения в первые 24-48 часов; снижение диуреза ниже 1000 мл в сутки при адекватной коррекции водно-электролитного

баланса; возникновение шока, неподдающегося медикаментозной терапии; нарастающая желтуха.

3. Показаниями к операции в поздние сроки развития острого панкреатита являются: клинические признаки абсцесса в области поджелудочной железы; развитие гнойного панкреатита в результате нерационального дренирования очага панкреонекроза; эрозивное кровотечение из сосудов панкреатодуоденальной зоны; отсутствие эффекта от консервативного лечения.

4. Острый панкреатит при тяжелом течении сопровождается повышением катаболизма в 1,5-2 раза, отрицательным азотистым балансом, снижением показателей питательно-метаболического статуса пациента, особенно у больных с гнойно-некротической формой воспаления.

5. Включение энтерального зондового питания в комплекс искусственного питания при панкреатите позволяет эффективнее восполнить затраты белка и энергии. Программа такого питания при остром панкреатите должна учитывать фазы заболевания и характер течения воспалительного процесса в поджелудочной железе. Критериями эффективности энтерального зондового питания при остром панкреатите должны служить не только показатели состояния питания пациентов, но и необходимая степень функционального покоя поджелудочной железы.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. Грекова Н.М., Бухвалов А.Г., Лебедева Ю.В., Бухвалова С.А. Острый панкреатит: современная классификационная система. Современные проблемы науки и образования. 2015.

2. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Вашетко Р.В. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015.

3. Дюжева Т.Г., Шефер А.В. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018.

4. Ившин В.Г., Ившин М.В. Чрескожное лечение больных с панкреонекрозом и распространенным парапанкреатитом. Тула: Гриф и К, 2016.

5. Ревишвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П., Нечаев О.И., Захарова М.А., Шелина Н.В., Миронова Н.Л. Хирургическая помощь в Российской Федерации. М., 2019.

6. Pendharkar S.A., Salt K., Plank L.D., Windsor J.A., Petrov M.S. Quality of Life After Acute Pancreatitis. Pancreas. 2016.

7. Machicado J.D. et al. Acute pancreatitis has a long-term deleterious effect on physical health related quality of life. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017.

8. Ji H.B. et al. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: a meta-analysis. World Journal of Gastroenterology. 2018.

9. Шабунин А.В., Лукин А.Ю., Шиков Д.В. Оптимальное лечение острого панкреатита в зависимости от "модели" панкреонекроза. Анналы хирургической гепатологии. 2015.

10. Miko A., Vigh E., Matrai P., Soos A., Garami A., Balasko M., Czako L., Mosdosi B., Sarlos P., Eross B., Tenk J., Rostas I., Hegyi P. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices

in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. Front Physiol. 2019 Aug 27.
11. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Кукош М.В., Горский В.А. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом. Анналы хирургической гепатологии. 2022;27(1):72-79.
12. Samanta J., Rana A., Dhaka N., Agarwala R., Gupta P., Sinha S.K., Gupta V., Yadav T.D., Kochhar R. Ascites in acute pancreatitis: not a silent bystander. Pancreatology. 2019;19(5):646-652.
13. Liu R.H., Wen Y., Sun H.Y., Liu C.Y., Zhang Y.F., Yang Y., Huang Q.L., Tang J.J., Huang C.C., Tang L.J. Abdominal paracentesis drainage ameliorates severe acute pancreatitis in rats by regulating the polarization of peritoneal macrophages. World J Gastroenterol. 2018;24(45):5131-5143.
14. Hongyin L., Zhu H., Tao W., Ning L., Weihui L., Jianfeng C., Hongtao Y., Lijun T. Abdominal paracentesis drainage improves tolerance of enteral nutrition in acute pancreatitis: a randomized controlled trial. Scand J Gastroenterol. 2017;52(4):389-395.
15. Isaji S., Takada T., Mayumi T., Yoshida M., Wada K., Yokoe M., Itoi T., Gabata T. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(6):433-445.
16. Baron T.H., DiMaio C.J., Wang A.Y., Morgan K.A. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis. Gastroenterology. 2020;158(1):67-75.
17. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H., Gamberini E., Kirkpatrick A.W., Ball C.G., Parry N., Sartelli M., Wolbrink D., van Goor H., Baiocchi G., Ansaloni L., Biffl W., Coccolini F., Di Saverio S., Kluger Y., Moore E., Catena F. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg. 2019;14:27.
18. Maatman T.K., Roch A.M., Lewellen K.A., Heimberger M.A., Ceppa E.P., House M.G., Nakeeb A., Schmidt C.M., Zyromski N.J. Disconnected pancreatic duct syndrome: spectrum of operative management. J Surg Res. 2020;247:297-303.
19. Arvanitakis M., Dumonceau J.M., Albert J., Badaoui A., Bali M.A., Barthet M., Besselink M., Deviere J., Oliveira Ferreira A., Gyökeres T., Hritz I., Hucl T., Milashka M., Papanikolaou I.S., Poley J.W., Seewald S., Vanbiervliet G., van Lienden K., van Santvoort H., Voermans R., Delhaye M., van Hooft J. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. Endoscopy. 2018;50(5):524-546.
20. Дюжева Т.Г., Джус Е.В., Шефер А.В., Ахаладзе Г.Г., Чевокин А.Ю., Котовский А.Е., Платонова Л.В., Шоно Н.И., Гальперин Э.И. Конфигурация некроза поджелудочной железы и дифференцированное лечение острого панкреатита. Анналы хирургической гепатологии. 2013;18(1):92-102.
21. van Dijk S.M., Timmerhuis H.C., Verdonk R.C., Reijnders E., Bruno M.J., Fockens P., Voermans R.P., Besselink M.G., van Santvoort H.C. Dutch Pancreatitis Study Group. Treatment of disrupted and disconnected pancreatic duct in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2019;19(7):905-915.
22. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. World J Gastroenterol. 2014;20(38):13879-13892.
23. Robin-Lersundi A., Abella Alvarez A., San Miguel Mendez C., Moreno Elalo-Olaso A., Cruz Cidoncha A., Aguilera Velardo A., Federico Gordo Vidal F., Miguel-Angel García-Ureña M.A. Multidisciplinary approach to treating severe acute pancreatitis in a low-volume hospital. World J Surg. 2019;43(12):2994-3002.

24. Lee A.H.H., Lee W.S., Anderson D. Severe pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome managed with decompressive laparotomy: a case report. BMC Surg. 2019;19(1):113.
25. Jacob A.O., Stewart P., Jacob O. Early surgical intervention in severe acute pancreatitis: Central Australian experience. ANZ J Surg. 2016;86(10):805-810.
26. Manijashvili Z., Lomidze N., Akhaladze G., Tsereteli I. Fasciotomy in the complex treatment of the abdominal compartment syndrome for pancreatic necrosis. Georgian Med News. 2019;(286):40-45.
27. Jain S., Padhan R., Bopanna S., Jain S.K., Dhingra R., Dash N.R., Madhusudan K.S., Gamanagatti S.R., Sahni P., Garg P.K. Percutaneous endoscopic step-up therapy is an effective minimally invasive approach for infected necrotizing pancreatitis. Dig Dis Sci. 2020;65(2):615-622.
28. van Grinsven J., Timmerman P., van Lienden K.P., Haveman J.W., Boerma D., van Eijck C.H., Fockens P., van Santvoort H.C., Boermeester M.A., Besselink M.G. Dutch Pancreatitis Study Group. Proactive versus standard percutaneous catheter drainage for infected necrotizing pancreatitis. Pancreas. 2017;46(4):518-523.
29. Wang Y.B., Yang X.L., Chen L., Chen Z.J., Miao C.M., Xia J. Retroperitoneal versus open intraperitoneal necrosectomy in step-up therapy for infected necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. Int J Surg. 2018;56:83-93.
30. Hollemans R.A., Bakker O.J., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bosscha K., Bruno M.J., Buskens E., Dejong C.H., van Duijvendijk P., van Eijck C.H., Fockens P., van Goor H. Dutch Pancreatitis Study Group. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. Gastroenterology. 2019;156(4):1016-1026.
31. Minami K., Horibe M., Sanui M., Sasaki M., Iwasaki E., Sawano H., Goto T., Ikeura T., Takeda T., Oda T., Yasuda H., Ogura Y., Miyazaki D. The effect of an invasive strategy for treating pancreatic necrosis on mortality: a retrospective multicenter cohort study. J Gastrointest Surg. 2020;24(9):2037-2045.
32. van Brunschot S., van Grinsven J., van Santvoort H.C., Bakker O.J., Besselink M.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bosscha K., Bouwense S.A., Bruno M.J., Cappendijk V.C., Consten E.C., Dejong C.H., van Eijck C.H., Erkelens W.G., van Goor H., van Grevenstein W.M.U. Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. Lancet. 2018;391(10115):51-58.
33. Bang J.Y., Arnoletti J.P., Holt B.A., Sutton B., Hasan M.K., Navaneethan U., Feranec N., Wilcox C.M., Tharian B., Hawes R.H., Varadarajulu S. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. Gastroenterology. 2019;156(4):1027-1040.
34. van Brunschot S., Hollemans R.A., Bakker O.J., Besselink M.G., Baron T.H., Beger H.G., Boermeester M.A., Bollen T.L., Bruno M.J., Carter R., French J.J., Coelho D., Dahl B., Dijkgraaf M.G., Doctor N., Fagenholz P.J. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. Gut. 2018;67(4):697-706.
35. Lyu X.J., Sun B., Li L., Chen H., Kong R. Clinical analysis of small incision minimally invasive approach in treatment of infected pancreatic necrosis. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2018;56(9):687-692.
36. Cao F., Duan N., Gao C., Li A., Li F. One-step verse step-up laparoscopic-assisted necrosectomy for infected pancreatic necrosis. Dig Surg. 2020;37(3):211-219.

37. Галлямов Э.А., Агапов М.А., Луцевич О.Э., Какоткин В.В. Современные технологии лечения инфицированного панкреонекроза: дифференцированный подход. Анналы хирургической гепатологии. 2020;25(1):69-78.
38. Chantarojanasiri T., Ratanachu-Ek T., Isayama H. When should we perform endoscopic drainage and necrosectomy for walled-off necrosis? J Clin Med. 2020;9(12):4072.
39. Trikudanathan G., Tawfik P., Amateau S.K., Munigala S., Arain M., Attam R., Beilman G., Flanagan S., Freeman M.L., Mallery S. Early (<4 weeks) versus standard (≥4 weeks) endoscopically centered step-up interventions for necrotizing pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2018;113(10):1550-1558.
40. Rana S.S., Gupta R., Kang M., Sharma V., Sharma R., Gorsi U., Bhasin D.K. Percutaneous catheter drainage followed by endoscopic transluminal drainage/necrosectomy for treatment of infected pancreatic necrosis in early phase of illness. Endosc Ultrasound. 2018;7(1):41-47.
41. Isayama H., Nakai Y., Rerknimitr R., Khor C., Lau J., Wang H.P., Seo D.W., Ratanachu-Ek T., Lakhtakia S., Ang T.L., Ryozawa S. Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis. Part 2: Endoscopic management. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(9):1555-1565.
42. Lang G.D., Fritz C., Bhat T., Das K.K., Murad F.M., Early D.S., Edmundowicz S.A., Kushnir V.M., Mullady D.K. EUS-guided drainage of peripancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents and plastic double-pigtail stents: comparison of efficacy and adverse event rates. Gastrointest Endosc. 2018;87(1):150-157.
43. Lakhtakia S., Basha J., Talukdar R., Gupta R., Nabi Z., Ramchandani M., Kumar B.V.N., Pal P., Kalpala R., Reddy P.M., Pradeep R., Singh J.R., Rao G.V., Reddy D.N. Endoscopic "step-up approach" using a dedicated biflanged metal stent reduces the need for direct necrosectomy in walled-off necrosis (with videos). Gastrointest Endosc. 2017;85(6):1243-1252.
44. Abu Dayyeh B.K., Mukewar S., Majumder S., Zaghlol R., Vargas Valls E.J., Bazerbachi F., Lev M.J., Baron T.H., Gostout C.J., Petersen B.T., Martin J. Large-caliber metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis. Gastrointest Endosc. 2018;87(1):141-149.
45. Bang J.Y., Navaneethan U., Hasan M.K., Sutton B., Hawes R., Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. Gut. 2019;68(7):1200-1209.
46. Tan S., Zhong C., Ren Y., Luo X., Xu J., Peng Y., Fu X., Tang X. Are lumen-apposing metal stents more effective than plastic stents for the management of pancreatic fluid collections: an updated systematic review and meta-analysis. Gastroenterol Res Pract. 2020;2020:4952721.
47. Mohan B.P., Jayaraj M., Asokkumar R., Shakhatreh M., Pahal P., Ponnada S., Navaneethan U., Adler D.G. Lumen apposing metal stents in drainage of pancreatic walled-off necrosis, are they any better than plastic stents? A systematic review and meta-analysis of studies published since the revised Atlanta classification of pancreatic fluid collections. Endosc Ultrasound. 2019;8(2):82-90.
48. Jagielski M., Smoczyński M., Adrych K. Single transluminal gateway transcystic multiple drainage for extensive walled-off pancreatic necrosis - a single-centre experience. Prz Gastroenterol. 2018;13(3):242-248.
49. Каприн И.А., Эльдарова З.Э., Глабай В.П. Хирургическое лечение и осложнения операций при остром панкреатите тяжелого течения. Исследования и практика в медицине. 2018;5(4):72-81.
50. Кочергин В.Г., Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка при остром панкреатите: обзор клинических рекомендаций. Клиническое питание и метаболизм. 2024;5(4):179-186.

УДК 616.61-006.6-089:615.8

РОЛЬ ХИРУРГИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ПОЧКИ В ЭПОХУ ИММУНО-ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Бойко Е.В.[1,a], Хасанов Ш.Т.[2,b], Карлыбаев А.У.[3,c], Азимов А.А.[4,d], Алламова Ш.М.[5,e]

[1] д.м.н.,проф. Научный руководитель отделения урологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава РУз
[2]к.м.н. Заведующий отделения урологии Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава РУз
[3]Врач-ординатор отделения урологии Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава РУз
[4]Врач-ординатор отделения урологии Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава РУз
[5] Базовый докторант, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР) Минздрава РУз
Ташкент, Узбекистан
[a] boykoelena82@mail.ru, [b] sherali.khasanov@bk.ru, [c]azamatkarlibaev1111@gmail.com , [d] azimov.akbar.95@mail.ru , [e] shahloallamova123@gmail.com

ROLE OF SURGERY IN METASTATIC RENAL CANCER IN THE ERA OF IMMUNO-TARGETED THERAPY

Boyko E.V.[1a], Khasanov Sh.T.[2b], Karlybaev A.U.[3c], Azimov A.A.[4d], Allamova Sh.M.[5e]

[1]MD, Professor. Head of the Urology Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSSPMCOR), Republic of Uzbekistan, Tashkent.
[2]PhD. Chief of the Urology Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSSPMCOR), Republic of Uzbekistan, Tashkent.
[4] Oncourologist, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSSPMCOR), Republic of Uzbekistan, Tashkent.
[5]Allamova Sh.M. PhD student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (RSSPMCOR), Republic of Uzbekistan, Tashkent.
[a] boykoelena82@mail.ru, [b] sherali.khasanov@bk.ru, [c]azamatkarlibaev1111@gmail.com , [d] azimov.akbar.95@mail.ru , [e] shahloallamova123@gmail.com

БУЙРАК МЕТАСТАТИК САРАТОНИДА ИММУНО-ТАРГЕТ ТЕРАПИЯ ДАВРИДА ЖАРРОҲЛИКНИНГ ЎРНИ.

Бойко Е.В.[1,a], Хасанов Ш.Т.[2,b], Карлибаев А.У.[3,c], Азимов А.А.[4,d], Алламова Ш.М.[5,e]

[1] Т.ф.д.,проф. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази урология бўлими илмий раҳбари

[2] т.ф.н. Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази урология бўлими мудири
[3] Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази урология бўлими шифокори
[4] Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази урология бўлими шифокори
[5] Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази таянч докторанти
Тошкент, Ўзбекистон
[a] boykoelena82@mail.ru, [b] sherali.khasanov@bk.ru, [c]azamatkarlibaev1111@gmail.com , [d] azimov.akbar.95@mail.ru , [e] shahloallamova123@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Почечноклеточный рак часто проявляется в метастатической форме или прогрессирует после радикального лечения. Хотя исторически лечение метастатического рака почки было преимущественно хирургическим, современные подходы часто включают системную иммунотерапию. Циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) считалась стандартом лечения для пациентов с метастатическим раком почки (мРП), которые были в состоянии перенести операцию. Недавно два рандомизированных контролируемых исследования, SURTIME и CARMENA, поставили под сомнение роль немедленной ЦН и инициировали продолжающуюся дискуссию о правильных показаниях и времени проведения ЦН. Хотя некоторые пациенты по-прежнему получают пользу от немедленной ЦН, другим требуется немедленное системное лечение, и некоторые из них могут получить выгоду от отсроченной ЦН при отсутствии прогрессирования заболевания. В нашей работе мы обобщили результаты свежих, наиболее актуальных исследований, посвященных проблеме хирургического лечения распространенных форм рака почки, представили обзор истории ЦН, проанализировали исследования SURTIME и CARMENA, а также осветили текущие показания для проведения немедленной или отсроченной ЦН.

Ключевые слова: gочечноклеточный рак, метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная операция, метастазэктомия, системная терапия.

ABSTRACT

Renal cell carcinoma often presents in a metastatic form or progresses after radical treatment. Historically, the management of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) was primarily surgical; however, modern approaches frequently involve systemic immunotherapy. Cytoreductive nephrectomy (CN) was long considered the standard of care for mRCC patients eligible for surgery. Recently, two randomized controlled trials, SURTIME and CARMENA, have questioned the role of immediate CN and initiated an ongoing discussion regarding the optimal indications and timing

of the procedure. While some patients still benefit from immediate CN, others require prompt systemic therapy, and a subset of these may benefit from deferred CN in the absence of disease progression. In this paper, we summarize the findings of recent, most relevant studies on the surgical management of advanced renal cancer, provide a historical overview of CN, analyze the SURTIME and CARMENA trials, and highlight current indications for immediate or delayed CN.

Keywords: renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive surgery, metastasectomy, systemic therapy.

АННОТАЦИЯ

Буйрак ҳужайрали саратон кўп ҳолларда метастатик шаклда намоён бўлади ёки радикал даволашдан сўнг прогрессия қилади. Тарихан метастатик буйрак саратонни даволаш асосан жарроҳлик усулида амалга оширилган бўлсада, замонавий ёндашувлар кўпинча тизимли иммуннотерапияни ўз ичига олади. Циторедуктив нефрэктомия (ЦН) жарроҳлик амалиётини кўтара оладиган метастатик буйрак саратон (мБС) билан касалланган беморлар учун даволашнинг стандарт усули ҳисобланган. Сўнгги пайтларда SURTIME ва CARMENA номли икки рандомизация қилинган назоратли тадқиқотлар тезкор ЦНнинг аҳамиятини шубҳа остига қўйиб, ЦН ўтказиш учун тўғри кўрсатмалар ва вақт ҳақида давом этаётган муҳокамани бошлаб берди. Айрим беморлар ҳали ҳам тезкор ЦНдан фойда кўраётган бўлсалар, бошқаларига дарҳол тизимли даво зарур бўлади ва уларнинг бир қисмида, касаллик прогрессия қилмаганда, кечиктирилган ЦНдан фойда бўлиши мумкин. Бизнинг ишимизда биз кенг тарқалган буйрак саратонни жарроҳлик йўли билан даволаш муаммосига бағишланган сўнгги, энг долзарб тадқиқотлар натижаларини умумлаштирдик, ЦН тарихи бўйича қисқача шарҳ бердик, SURTIME ва CARMENA тадқиқотларини таҳлил қилдик ҳамда тезкор ёки кечиктирилган ЦН ўтказиш учун амалдаги кўрсатмаларни ёритдик.

Калит сўзлар: буйрак ҳужайрали саратон, метастатик буйрак ҳужайрали саратон, циторедуктив операция, метастазэктомия, тизимли терапия.

Введение. В последние годы почечно-клеточный рак (ПКР) стал одним из часто встречающихся онкологических заболеваний в промышленно развитых странах. В 2020 году было диагностировано 431 288 новых случаев онкологического заболевания почек по всему миру, включая 138 611 случаев в Европе. Светлоклеточный вариант является наиболее распространенной формой данного заболевания. Около трети случаев ПКР диагностируются при генерализованном процессе, при котором 5-летняя выживаемость остается низкой [1,10]. Показатель заболеваемости раком почки в Узбекистане в 2021 году составил 1,8 случая на 100 000 населения, а в 2022 году увеличился до 2,4 случая на 100 000 населения. [4] Согласно данным пятилетняя выживаемость падает с 93% до 12%, если рак распространяется на отдалённые участки тела, а

не остаётся локализованным в почке [2]. У 50% пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у трети больных раком почки с отдаленными метастазами (М+) имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 16% диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29% – регионарные метастазы. В 60% случаев имеют место множественные метастазы, поражающие более одного органа у 33% пациентов. Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения являются легкие (60%), кости (30%), надпочечник (12%) и печень (9%) [2].

На протяжении нескольких десятилетий удаление первичной опухоли, известное как циторедуктивная нефрэктомия (ЦН), играло ключевую роль в лечении недавно выявленного метастатического рака почки (мРП). Однако в недавних рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) CARMENA и SURTIME не было выявлено пользы от немедленной ЦН у пациентов с метастатическим раком почки (мРП). Наблюдение редкой спонтанной регрессии метастатических опухолей после циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) также подняло вопрос о том, что первичная опухоль почки может быть источником значительной иммуносупрессии.

Данная обзорная статья анализирует хирургические аспекты лечения метастатического рака почки, уделяя особое внимание эволюции роли циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) и причинам её возросшей значимости в терапии данного заболевания на фоне постоянно меняющегося ландшафта таргетных и иммуноонкологических препаратов. Рассматриваются современные показания для проведения ЦН с учётом индивидуальных факторов пациента, оптимальных сроков выполнения операции и её сочетания с другими методами лечения.

Материалы и методы. С использованием PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.ru мы провели несистематический обзор статей, опубликованных в период 2019 года по 2024 года. Ключевые слова включали комбинации следующих терминов: «метастатический почечно-клеточный рак», «циторедуктивная нефрэктомия», «системная терапия», «таргетная терапия» и «иммунотерапия».Выбранные статьи должны были быть оригинальными публикациями.

Основные хирургические подходы в лечении мРП. Радикальная нефрэктомия (НЭ) является золотым стандартом лечения локализованного и местнораспространенного почечноклеточного рака (ПКР) (T1-T4N0/+M0) и подразумевает удаление почки единым блоком с надпочечником, паранефральной клетчаткой в пределах фасции Героты в сочетании с регионарной лимфаденэктомией (ЛД). Паллиативная НЭ выполняется при

мПКР без дальнейшего противоопухолевого лечения. Основными показаниями являются массивное кровотечение, выраженный болевой или паранеопластический синдром. Циторедуктивная (немедленная, ранняя, предшествующая) НЭ подразумевает под собой удаление почки у больных с местнораспространенным и мРП и последующей системной терапией. Паллиативная нефрэктомия — это один из подходов к пациентам с метастатическим раком почек [3, 6] и может рассматриваться для облегчения боли, контроля гематурии или иногда для улучшения паранеопластических явлений [1]. Однако необходимо учитывать значительную заболеваемость и высокую смертность от нефрэктомии в этой пациентской группе [7], а также возможность того, что некоторые симптомы могут быть недостаточно эффективно устранены хирургическим путем [8]. Хирургия также может быть направлена на метастазы с целью контроля локальных симптомов [10]. Наиболее заметные примеры — это облегчение компрессии спинного мозга [11] и фиксация переломов [12]. Однако паллиацию метастатических очагов также можно проводить с использованием менее инвазивных методов [13].

Эксцизия всех видимых очагов заболевания. Резекция одиночного (или ограниченного количества) метастазов, вместе с нефрэктомией, если первичная опухоль все еще находится в месте своего образования, может привести к долгосрочному выживанию у более чем 30% таких пациентов [7–8]. Наилучшие результаты достигаются, если метастазы легочные, метахронные с длительным свободным от заболевания интервалом и полностью резецируемые. В случае легочных метастазов размер и количество метастазов, а также вовлечение опухолью интраторакальных лимфатических узлов показали свою прогностическую значимость [21, 22]. Обнадеживающие результаты были получены после эксцизии метастазов в печени [4], надпочечниках [5], головном мозге [6] и поджелудочной железе [13–14], а также после удаления изолированных местных рецидивов в области резекции почки. Однако серьезной ошибкой при хирургическом лечении явных метастатических заболеваний является диагностическая неточность, присущая стадийным исследованиям, из-за ограниченной чувствительности. Таким образом, скрытые метастазы часто приводят к рецидивам после такого лечения и ограничивают прогноз во многих случаях, о чем пациентам необходимо дать полную информацию.

Метастазэктомия при мПКР.За последние 60 лет хирургическая резекция ограниченного метастатического поражения (метастазэктомия) предлагалась пациентам и избирательно проводилась из-за отсутствия эффективных системных терапий. Критерии отбора для этого агрессивного хирургического подхода варьировались от исследования к исследованию, а значимыми прогностическими факторами были: место и количество

метастатических очагов, полная резекция, общее состояние пациента и безрецидивный интервал от лечения первичной опухоли до диагностики метастазов. Полное удаление изолированных метастазов было связано с 5-летними показателями выживаемости от 35 до 60%. Несмотря на успешную резекцию метастатического заболевания и выживаемость пациентов, в этих исследованиях не было окончательных доказательств того, что хирургическое вмешательство само по себе, а не факторы отбора пациентов или естественный ход рака почки, приводили к наблюдаемым результатам [7]

Погребняк и соавторы сообщили о 23 пациентах, которым была проведена резекция метастазов в лёгкие от рака почки (РП), 15 из которых ранее получали иммунотерапию на основе интерлейкина-2 (IL-2). Пациенты с резектабельными очагами имели более длительную выживаемость (в среднем 49 месяцев) по сравнению с пациентами с нерезектабельными очагами (в среднем 16 месяцев). В этом исследовании выживаемость не зависела от количества удалённых узлов (8). Авторы сделали вывод, что пациентам с метастатическим РП следует предложить операцию, если высока вероятность полной резекции всех очагов заболевания. Благоприятными подгруппами являются пациенты с одиночными метастазами и безрецидивным интервалом до появления метастазов более года.

Роль метастазэктомии хорошо показано в работах Д.В. Семенова и Р.В. Орлова [9]. Они изучали влияние метастазэктомии на показатели выживаемости у пациентов с мРП. Проведенное ими исследование установило, что выполнение метастазэктомии у пациентов с мПКР значимо улучшало показатели выживаемости в общей когорте пациентов ($p<0,01$) и у пациентов благоприятного прогноза по IMDC ($p<0,001$). В однофакторном анализе степень дифференцировки опухоли, количество и тип метастазов, прогноз по IMDC, наличие метастазов в кости, а также уровень щелочной фосфатазы и СОЭ, наличие ЦНЭ и лучевой терапии, выполнение полной метастазэктомии и проведение метастазэктомии до начала системной терапии были факторами, влияющими на показатели ОВ.

История циторедуктивной нефректомии при метастатическом раке почки. Циторедуктивная нефректомия (ЦН) получила широкое распространение после того, как в нескольких клинических случаях было зафиксировано регрессирование метастатического заболевания после проведения ЦН.[7] В начале 2000-х годов циторедуктивная нефрэктомия в сочетании с системными цитокинами стала стандартом лечения метастатического рака почки. С тех пор развитие новых системных таргетных терапий и иммуноонкологических агентов поставило под сомнение целесообразность циторедуктивной нефрэктомии в клинической практике. Цели циторедуктивной нефректомии (ЦН) в "эру цитокинов" были многокомпонентными. Во-первых, можно было облегчить симптомы,

вызванные локальной опухолью. Эти симптомы включали местные проявления, такие как боль или гематурия, а также, возможно, отдалённые паранеопластические симптомы, такие как гипертензия, гиперкальциемия и нарушения гемопоэза. Во-вторых, удаление первичной опухоли и снижение общего опухолевого объёма могло бы ослабить иммуносупрессивные эффекты. Это может объяснить внезапный эффект, при котором отдалённые метастазы уменьшаются после резекции первичной опухоли. Это также могло повысить эффективность системной терапии. В-третьих, циторедуктивная нефректомия (ЦН) была связана с увеличением выживаемости в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), опубликованных в 2001 году по идентичному протоколу исследования. [8] Более крупное исследование, SWOG 8949, отметило медиану общей выживаемости (ОВ) в 11,1 месяца у пациентов, которые получали комбинированное лечение ЦН и интерфероном α-2b, по сравнению с 8,1 месяца в подгруппе, получавшей только интерферон α-2b [9]. Циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) может быть сложной операцией, связанной с существенной заболеваемостью и смертностью [21,22]. В ретроспективном многоцентровом анализе 736 пациентов с метастатическим раком почки (мРП), перенесших ЦН, 10,9% пациентов столкнулись с интраоперационными осложнениями, наиболее частыми из которых были кровотечение (36%), разрыв селезенки (19%) и сосудистые повреждения (16%). Предикторами интраоперационных осложнений являлись выполнение тромбэктомии или удаление соседних органов.

Традиционно циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) выполнялась с открытым доступом, но данные об исходах, связанных с минимально инвазивными ЦН, ограничены. Первичные опухоли почек у пациентов с мРП могут иметь неблагоприятные характеристики, такие как тромбы в нижней полой вене, значительная увеличенная лимфоаденопатия или инвазия в соседние структуры, что делает операцию технически сложной. В многоцентровом исследовании 2016 года были представлены данные о 120 пациентах из трёх центров с большим объёмом операций, которые прошли либо лапароскопическую (96,6%), либо роботизированную (3,4%) ЦН в период с 2001 по 2013 годы. У 28 пациентов (23,3%) были послеоперационные осложнения, почти 30% из которых были классифицированы как серьёзные (Clavien Dindo ≥3). У 4 пациентов (3,3%) потребовалось преобразование в открытую операцию [9]. В настоящее время нет рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнивали бы минимально инвазивные подходы с открытой ЦН.

Циторедуктивная операция в объеме радикальной нефрэктомии (РНЭ).

Принципы рНЭ остались неизменны со времен C.S. Robson и традиционно включают в себя раннюю перевязку почечной артерии, последующую

перевязку почечной вены и их пересечение, удаление почки вместе с содержимым фасции Героты, адреналэктомию, выполнение расширенной лимфаденэктомии. Выполнение подобного объема операции претерпело изменения у больных с локализованным и местнораспространенным раком почки — лимфаденэктомия и адреналэктомия стали выполняться только при наличии клинических признаков вовлечения соответствующих органов в опухолевый процесс. Многие считают, что радикальное удаление не имеет смысла, так как все равно сохраняется опухолевая масса в метастазах, а расширение объема операции приводит к более частым осложнениям. Лимфатические узлы первого порядка строго предсказуемы. Для правой почки это пара-, пре- и посткавальные, аортокавальные лимфатические узлы, для левой почки — пара-, пре- и постаортальные, аортокавальные. Поэтому объем лимфаденэктомии при локализованном рП понятен, хотя при размерах опухоли менее 8 см метастазирование в лимфатические узлы встречается крайне редко. При мРП следует предполагать метастазирование в лимфатические узлы второго порядка, что является более вариабельным, вследствие чего объем будет зависеть от опыта и практики оперирующего хирурга.

Спонтанная регрессия метастатического почечно-клеточного рака после циторедуктивной нефрэктомии. Феномен спонтанной регрессии метастатического почечно-клеточного рака (ПКР) после выполнения циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) представляет собой редкое, но клинически задокументированное явление, заслуживающее особого внимания в контексте онкоиммунологии. В работе Maruschke и соавт. (2014), основанной на анализе клинической литературы за более чем столетний период, сообщается, что частота таких явлений колеблется от 0,4 до 7 % среди всех пациентов с метастатическим ПКР [9]. Хотя подобные случаи крайне редки, они документированы в различных клиниках мира и не подлежат сомнению с точки зрения достоверности. Наиболее часто регрессия наблюдается в лёгких, что, по-видимому, связано с их иммунологической активностью и выраженной васкуляризацией. Несмотря на редкость, данное явление вызывает большой интерес, поскольку указывает на потенциальную способность иммунной системы контролировать опухолевый процесс в отсутствие специфической терапии. Одной из ключевых гипотез, объясняющих феномен спонтанной регрессии, является концепция о том, что первичная опухоль почки оказывает системное иммуносупрессивное воздействие на организм. В ряде исследований описано, что опухоли почки могут продуцировать цитокины, такие как интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста β (TGF-β), которые угнетают функцию антиген-презентирующих клеток и снижают активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, опухолевая ткань часто экспрессирует PD-L1, который связывается с рецептором PD-1 на Т-клетках,

индуцируя их функциональное истощение. После удаления опухоли указанные факторы устраняются, что может способствовать восстановлению активности противоопухолевого иммунного ответа (Maruschke et al., 2014; Muraoka et al., 2020).

Несмотря на отдельные клинические примеры, феномен спонтанной регрессии не может рассматриваться как воспроизводимая терапевтическая стратегия. На сегодняшний день не существует достоверных прогностических критериев, позволяющих заранее определить, какие пациенты способны развить такой ответ после нефрэктомии. В связи с этим, отказ от системного лечения в ожидании спонтанной регрессии представляет собой необоснованный риск. Подобные случаи следует рассматривать исключительно как казуистические наблюдения, требующие дальнейшего научного анализа, но не как руководство к действию в клинической практике.

ЦН с таргетной терапии.По мере улучшения понимания биологии опухолей [3], таргетная терапия (ТТ) начала применяться для лечения метастатического рака почки (мРП) в начале 2000-х годов. Количество препаратов в этом классе быстро расширилось, и теперь включает препараты, нацеленные на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и его рецепторы (VEGFR), включая [сунитиниб, сорафениб, аксиитиниб, пазопаниб, кабозантиниб, бевацизумаб (в сочетании с IFNα)], ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус), а также комбинированную терапию (ленватиниб плюс эверолимус). Множество рандомизированных исследований продемонстрировали превосходство этих терапий по сравнению с традиционными цитокинами [3]. Однако большинство пациентов в этих исследованиях уже перенесли циторедуктивную нефрэктомию (ЦН), поэтому не было возможности определить относительную пользу ЦН для пациентов, получающих таргетную терапию. Существует несколько ретроспективных когортных исследований, которые продемонстрировали пользу циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) у пациентов, получающих таргетную терапию (ТТ), хотя все они страдали от значительного смещения отбора, так как пациенты, которым предлагали ЦН, обычно были в более хорошем состоянии здоровья, чем те, кому ЦН не предлагали. В исследовании Choueiri и соавторов была изучена роль ЦН в ретроспективном обзоре 314 пациентов с метастатическим раком почки (мРП), получавших ингибиторы VEGF. 201 пациент, перенёсший ЦН, был, как правило, моложе и имел лучшее общее состояние, чем те, кто не прошёл ЦН. Многофакторный анализ показал, что в группе ЦН была улучшена общая выживаемость по сравнению с группой, получавшей только ингибиторы VEGF (HR 0,68; 95% CI: 0,46–0,99; P=0,04) [20]. Более того, пациенты с благоприятным и промежуточным риском продемонстрировали преимущество в выживаемости, что не наблюдалось у пациентов с неблагоприятным прогнозом [12,13].

Исследования CARMENA и SURTIME. Чтобы более детально исследовать противоречия, связанные с циторедуктивной нефректомией (ЦН) в эпоху

таргетной терапии на рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-TT), в 2010 году были инициированы два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), а именно SURTIME и CARMENA. [3,4]

Исследование SURTIME было рандомизированным испытанием, изучающим последовательность циторедуктивной нефректомии (ЦН) и таргетной терапии на рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-TT). Сравнивались 3 цикла сунитиниба перед проведением ЦН и немедленная ЦН с последующим назначением сунитиниба. [3] Целью было выяснить, улучшает ли неоадъювантный сунитиниб результаты лечения. Основные результаты показали, что отсроченная ЦН привела к значительному улучшению общей выживаемости (ОВ) у пациентов по сравнению с немедленной ЦН (медиана ОВ 32,4 месяца против 15,0 месяцев, p=0,03). Однако, первичная конечная точка (28-недельная выживаемость без прогрессирования) не показала существенной разницы между группами. Это могло быть связано с недостаточным количеством участников: вместо запланированных 458, было включено только 99 пациентов. Исследование также выявило, что неоадъювантная терапия сунитинибом может помочь определить пациентов, резистентных к системному лечению, что позволяет избежать ненужной операции.

Второе исследование, CARMENA, является рандомизированным контролируемым исследованием III фазы, которое изучает преимущества немедленной циторедуктивной нефректомии (ЦН), за которой следует лечение сунитинибом, у пациентов с метастатическим раком почки (мРП), по сравнению с лечением только сунитинибом. По результатам промежуточного анализа было установлено, что лечение только сунитинибом не уступает комбинации с ЦН (медиана ОВ 18,4 месяца против 13,9 месяцев). Риск смертности в обеих группах был статистически схожим. В отличие от исследования SURTIME, CARMENA включало большую долю пациентов с плохим прогнозом (41,4% имели высокий риск по шкале IMDC), что говорит о том, что ЦН может не быть эффективной для этой подгруппы пациентов. Одной из особенностей исследования стало медленное включение пациентов: за 9 лет было набрано 450 пациентов, что ограничивает обобщение результатов.

Из двух исследований можно делать выводы о том, что оба исследования (SURTIME и CARMENA) показали, что немедленная циторедуктивная нефректомия не является необходимой для всех пациентов с метастатическим раком почки. Для многих пациентов, особенно с высоким риском, более эффективным подходом может быть первоначальная терапия таргетными препаратами, как сунитиниб. В то же время, отсроченная ЦН может быть полезной стратегией для пациентов без прогрессирования заболевания после начальной системной терапии, что было продемонстрировано в исследовании

SURTIME. Оба эти исследования подчеркнули важность выбора пациентов и времени проведения циторедуктивной нефрэктомии и системной терапии. По мере появления новых иммуноонкологических агентов, особенно в комбинации, роль циторедуктивной нефрэктомии будет продолжать подвергаться сомнению.

Последовательность выполнения циторедуктивной нефрэктомии (ЦН) и таргетной терапии (ТТ). Среди тех, кто считается кандидатами на ЦН, существует значительная дискуссия относительно последовательности выполнения операции и начала ТТ. Некоторые утверждают, что сначала следует проводить ЦН, так как уменьшение объема опухоли ограничивает количество опухолевых клонов, которые могут развиваться и распространяться. В противовес этому, выполнение ЦН в первую очередь может задержать начало системной терапии, позволяя неограниченному метастатическому росту [20]. Чтобы рассмотреть последовательность начала циторедуктивной нефрэктомии и таргетной терапии, было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием регистра наблюдений, эпидемиологии и результатов с 2006 по 2011 год, в котором сравнивались 190 пациентов с метастатической карциномой почки, получивших первоначальную циторедуктивную нефрэктомию и последующую таргетную терапию, с 347 пациентами, получившими первоначальную таргетную терапию, из которых 28 пациентов впоследствии прошли циторедуктивную нефрэктомию. После корректировки по клиническим и патологоанатомическим факторам пациенты, получавшие первоначальную циторедуктивную нефрэктомию, имели улучшение общей выживаемости на 5,8 месяца по сравнению с пациентами, получавшими таргетную терапию.

В другом ретроспективном исследовании Бхинди и др. выявили пациентов, которые прошли либо первоначальную циторедуктивную нефрэктомию (n=6,731), либо таргетную терапию (n=8,337) в Национальной базе данных рака с 2006 по 2013 год. Почти половина пациентов, получивших первоначальную циторедуктивную нефрэктомию, впоследствии получила таргетную терапию, в то время как только 4,9% пациентов, получивших первоначальную таргетную терапию, прошли циторедуктивную нефрэктомию в течение 6 месяцев. Общая выживаемость составила 16,5 месяца против 9,2 месяца для пациентов, проходивших первоначальную циторедуктивную нефрэктомию, по сравнению с первоначальной таргетной терапией (HR 0,61; 95% CI: 0,59–0,64; P<0,001). Авторы пришли к выводу, что первоначальная циторедуктивная нефрэктомия имеет преимущество в выживаемости по сравнению с первоначальной таргетной терапией, поскольку большее количество пациентов получило возможность пройти мультимодальную терапию. Смешанные результаты различных исследований подчеркивают ограничения ретроспективных

когортных исследований в руководстве хирургическим выбором. Пациенты, которые изначально начали лечение таргетной терапией, возможно, имели более неблагоприятные прогностические факторы, которые не позволили им стать кандидатами на хирургическое вмешательство, что подтверждается тем фактом, что лишь меньшинство прошло ЦН после таргетной терапии в обоих исследованиях, поддерживающих первоначальную ЦН [11,12]. Однако тщательно отобранные пациенты, достаточно здоровые для проведения ЦН, могут жить значительно дольше, если таргетная терапия будет применена первой [15].

Текущие показания для циторедуктивной нефректомии и будущие перспективы.Объединив данные из ретроспективных исследований, а также результаты исследований CARMENA и SURTIME, становится очевидным, что циторедуктивная нефректомия (ЦН) по-прежнему имеет своё место в лечении метастатического рака почки (мРП). Планы лечения должны обсуждаться на многопрофильных консилиумах с учетом статуса работоспособности пациента, симптомов, метастатической нагрузки, группы риска по шкале IMDC и риска хирургических осложнений. [22] У пациентов с симптомами (например, гематурия, боль, большой тромб в сосуде, неконтролируемая гипертензия или паранеопластические симптомы) циторедуктивная нефректомия (ЦН) по-прежнему рекомендуется для облегчения симптомов. Мы также знаем из ретроспективных данных, что пациенты с более чем 3 факторами риска по шкале IMDC не получают выгоды от ЦН[17]. Аналогичным образом, субанализы CARMENA показали, что пациенты с только одним фактором риска по шкале IMDC (интервал между диагнозом и началом лечения <1 год), рандомизированные в группу ЦН+сунитиниб, не показали значительного преимущества по сравнению с пациентами, рандомизированными в группу только с сунитинибом (медиана общей выживаемости 30,5 месяца против 25,2 месяца, p=0,232). [21] Однако у пациентов с 2 факторами риска по шкале IMDC наблюдалось значительно худшее общее выживание (ОВ) после комбинированного лечения ЦН и сунитинибом по сравнению с лечением только сунитинибом (медиана ОВ 16,6 месяца против 31,2 месяца, HR 0,61, p=0,015). [21] Интересно, что эта разница в выживаемости почти идентична результатам исследования SURTIME (медиана ОВ 15,0 месяца против 32,4 месяца), в котором также включались в основном пациенты со средним риском по шкале MSKCC с 2 факторами риска [3].

Несмотря на то, что исследования CARMENA и SURTIME предоставили новые данные о эре терапии с таргетированием на VEGFR, мы сейчас вступили в эру иммунотерапии (ИО), и рекомендации предлагают ИО или комбинацию ИО с ингибитором тирозинкиназы в качестве терапии первой линии для мРК. Мы не знаем, сохраняются ли выводы о ЦН, приведённые выше, в эпоху ИО.

Наблюдательные данные из когорты 437 пациентов с мРК из консорциума IMDC по-прежнему показывают преимущество в общей выживаемости (ОВ) для пациентов, получавших ЦН + ИО, по сравнению с ИО в одиночку (медиана 53,6 месяцев против 21,4 месяца, p<0,0001)[23].Необходимы современные модели стратификации риска для пациентов, проходящих первичную или отсроченную ЦН в эпоху ТИ и ИО. Геномные и молекулярные биомаркеры представляют интерес, так как они могут быть не только прогностическими, но и предсказательными для ответа на лечение. Например, несколько исследований уже показали, что экспрессия PD-L1 связана с лучшими исходами у пациентов с мРП, получающих ИО. Геномный или молекулярный профиль также может предсказать, кто может извлечь пользу от ЦН.

Выводы.Роль ЦН претерпела значительные изменения на фоне эволюции системной терапии мРП. Исследования SURTIME и CARMENA показали, что рутинное выполнение ЦН не всегда оправдано, особенно у пациентов с высокой метастатической нагрузкой и множественными факторами риска. Тем не менее, для первичной ЦН все еще есть показания у пациентов с симптомами, у пациентов с олигометастазами, которые не требуют немедленной системной терапии или у которых возможно полное удаление всех метастатических очагов, а также у тех, у кого только один фактор риска по IMDC. У пациентов, которые реагируют на системную терапию, отсроченная ЦН также может улучшить выживаемость и дать возможность прекратить системное лечение.

Этот обзор носит описательный характер и имеет свои ограничения, так как является несистематическим. Как и в случае всех несистематических обзоров, существует вероятность возникновения предвзятости, так как представленные данные не были систематически оценены. Однако наша цель – предоставить всеобъемлющий обзор различных аспектов лечения мПКР поместить её развитие в исторический контекст и осветить новые исследования. Кроме того, большинство цитируемых исследований были ретроспективными, поскольку до сих пор существует нехватка доказательств первого уровня, подробно описывающих точную клиническую роль ЦН. Рандомизированные клинические исследования будут иметь решающее значение для дальнейшего понимания того, как лучше всего использовать ЦН на практике.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *А.А. Румянцев, Медицинский совет 2023;17(22):80–86. Лечение метастатического светлоклеточного рака почки: фокус на пациентах благоприятной прогностической группы. https://doi.org/10.21518/ms2023-419*
2. *А.И. Новиков, Р.В. Леоненков, Л.М. Родыгин. Т. 21, Практическая онкология. №3 – 2020. хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки.*

3. Волкова МИ, Алексеев БЯ, Гладков ОА, Матвеев ВБ, Носов ДА. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2-1):579–588. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588.

4. Д.В. Семенов Р.В. Орлова В.И. Широкорад С.В. Кострицкий М.И. Глузман Ю.С. Корнева. ОНКОУРОЛОГИЯ 3'2023; ТОМ 19; 33-34. Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-леточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44

5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение метастазов рака почки в легких. Российский онкологический журнал 2003;4:15–8.

6. Кудряшов А.Г. Паллиативная комплексная терапия метастатического рака почки // Новоутворення. — 2010. — № 5. — С. 131-134.

7. П. С. Борисов Р. В. Орлова М. И. Школьник П. А. Карлов Э. Э. Топузов. ОНКОУРОЛОГИЯ 4'2019 ТОМ 15. Оценка эффективности хирургического удаления метастазов в комбинации с таргетной терапией у больных метастатическим раком почки.

8. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимова Ш.Н., Джанклич С.М., // Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2021 году. –2022. С. 24-26, 96, 127-163.

9. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. Eur Urol 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011 20. 2019;37:4508

10. 2020;98:1-9.Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for ad-vanced renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006017 Accessed December 12, 2019. al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC): Update on Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

11. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, Bensalah K, Boorjian SA, Danesh-mand S, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An In-dividualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol 2019;75:111-28.

12. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036 Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. J Clin Oncol current treatment algorithm. Ther Adv Med Oncol 2019;11:1758835919879026.

13. Edvina Elena Pîrvu., Irina Niţă., Ştefania Andreea Toma. Oncolog-hematolog. Year XIV • No. 53 (4/2020). Is there still a role for cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cancer in the era of targeted therapy and immunotherapy?

14. Kidney Cancer (Version 2.2020). National Comprehensive Cancer Network. 2019.

15. Kidney Cancer: Statistics. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2019. Available online: https://www.cancer.net/cancer-types/kidney-cancer/statistics. Accessed December 6, 2019.

16. Kuusk T, Szabados B, Liu WK, Powles T, Bex A. Cytoreductive nephrectomy in the

17. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;379:417-27.

18. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2018;379:417-27.

19. Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, Bensalah K, Geoffrois L, Thiery-Vuillemin A, et

20. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Fer-rara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with S83 Van Praet et al. Current role of cytoreductive nephrectomy advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2530-40.

21. Psutka SP. Personalizing preoperative risk stratification and refining patient selection for cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Cancer 2020;126:3912-5.

22. Shapiro DD, Abel EJ. Patient selection for cytoreductive nephrectomy in combination
23. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. Cancer J Clin 2020;70:7-30.
24. Soares A, Maia MC, Vidigal F, et al. Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: How to Apply New Evidence in Clinical Practice. Oncology with targeted therapies or immune checkpoint inhibitors. Curr Opin Urol 2019;29:513-

УДК: 616.831-053:616-073

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DESCRIPTION OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY IN EARLY CHILDHOOD AND DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR ITS EARLY DIAGNOSIS

Gulchiroykhon Vafoeva [1,a,] Saida Saidkhodjaeva [2,b]
[1]PhD candidate, Tashkent State Medical University
[2]Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Tashkent State Medical University
Tashkent, Uzbekistan
[a]gulchiroyxon1996.vafo.uz@gmail.com, [b]dr.saida25@gmail.com

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАЗРАБОТКОЙ КРИТЕРИЕВ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Гулчиройхон Вафоева [1,a,] Саида Саидходжаева [2,b]
[1] соискатель ученой степени PhD, Ташкентский Государственный Медицинский Университет
[2] д.м.н. доцент, Ташкентский Государственный Медицинский Университет
Ташкент, Узбекистан
agulchiroyxon1996.vafo.uz@gmail.com, [b]dr.saida25@gmail.com

ERTA BOLALIK DAVRIDA EPILEPTIK ENSEFALOPATIYANING KLINIK-IMMUNOLOGIK TAVSIFI VA ERTA TASHXISLASH MEZONLARINI ISHLAB CHIQISH

Gulchiroyxon Vafoyeva [1,a,] Saida Saidxodjayeva [2,b]
[1] Tayanch doktorant, Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
[2] t.f.d. dotsent, Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
Toshkent, O’zbekiston
[a]gulchiroyxon1996.vafo.uz@gmail.com, [b]dr.saida25@gmail.com

ABSTRACT

This article provides a comprehensive study of the clinical and immunological characteristics of early childhood epileptic encephalopathy. Within the framework of the research, diagnostic criteria were developed to enable early identification of epileptic encephalopathy and its differential diagnosis from other forms of epilepsy. Immunological markers — interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) — and their relationship with clinical manifestations were analyzed. Based on the obtained results, scientific and practical recommendations were developed to improve the effectiveness of early diagnosis and treatment.

Keywords: epileptic encephalopathy, seizure, West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome, Ohtahara syndrome.

АННОТАЦИЯ

В данной статье подробно изучены клинические и иммунологические особенности эпилептической энцефалопатии раннего детского возраста. В рамках исследования были разработаны критерии, позволяющие раннюю

диагностику эпилептической энцефалопатии и проведение её дифференциальной диагностики с другими формами эпилепсии. Были проанализированы иммунологические показатели — интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-10 (IL-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), а также их взаимосвязь с клиническими проявлениями. На основе полученных результатов разработаны научно-практические рекомендации по повышению эффективности ранней диагностики и терапии.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, судороги, синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто, синдром Отахара.

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada erta bolalik davrida uchraydigan epileptik ensefalopatiyaning klinik va immunologik xususiyatlari atroflicha o‘rganilgan. Tadqiqot doirasida epileptik ensefalopatiyani erta tashxislash va uni epilepsiyaning boshqa shakllaridan differensial tashxis qilishga imkon beruvchi mezonlar ishlab chiqildi. Immunologik ko‘rsatkichlar — interleykin-1 (IL-1), interleykin-10 (IL-10), o’sma nekroz omili alfa (TNF-α) darajalari hamda ularning klinik belgilar bilan o‘zaro bog‘liqligi tahlil qilindi. Olingan natijalar asosida erta tashxislash va davolash samaradorligini oshirish bo‘yicha ilmiy-amaliy tavsiyalar ishlab chiqildi.

Kalit so‘zlar: epileptik ensefalopatiya, tutqanoq, West sindromi, Lennox-Gastaut sindromi, Ohtahara sindromi.

Introduction. Epilepsy is one of the most common disorders in child psychoneurology, as 70% of cases occur during early childhood and adolescence, reaching its peak in the first months of life [1]. The highest incidence is observed during the first year of life, with 120 cases per 100,000 population. By the age of 10, the incidence decreases to 40–50 per 100,000, and during adolescence it drops to 20 per 100,000 [2]. In 29% of cases, epilepsy manifests before the age of 3, with a prevalence ranging from 5 to 10 per 1,000 children [3,4]. Other studies report rates between 1.5 and 50 per 1,000, with an average of 15 per 1,000 [5]. It is also known that epilepsy and epileptic seizures are more frequently observed in males [6].

Early childhood epileptic encephalopathy (EE) is a severe pathological condition that significantly impairs neurological development. Patients present with frequent seizures, neurological deterioration, and a decline in cognitive and motor functions. Developing effective clinical and immunological criteria for early diagnosis is crucial to prevent the severe consequences of this condition. Furthermore, the study of immunological markers (IL-6, IL-10, TNF-α) and their role

in disease progression increases the scientific relevance of this research.

Objective of the study. To investigate the clinical and immunological characteristics of early childhood epileptic encephalopathy and to analyze the course of the disease.

Materials and Methods. This study was conducted at the Neurology Department of the National Children's Medical Center. A total of 82 children aged 0 to 3 years with various forms of epilepsy were examined. Among them, epilepsy was diagnosed for the first time in 39 patients.

The patients were divided into the following groups:

• Group 1 (main group): 35 children (42.7%) diagnosed with epileptic encephalopathy.

• Group 2 (comparison group): 47 children (57.3%) with other forms of epilepsy, including focal epilepsy (35 patients, 42.7%) and generalized epilepsy (12 patients, 14.6%).

• Control group: 20 healthy volunteers.

Clinical, neurological, and neuropsychological assessments were performed using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley III). Instrumental diagnostic methods included electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI). Immunological parameters were assessed by measuring serum levels of cytokines: interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α).

Results. The distribution of epileptic encephalopathy syndromes in the main group was as follows:

• West syndrome — 20 patients (57.1%)

• Lennox–Gastaut syndrome — 4 patients (11.4%)

• Landau–Kleffner syndrome — 3 patients (8.6%)

• Dravet syndrome — 3 patients (8.6%)

• Ohtahara syndrome — 2 patients (5.7%)

• Electrical status epilepticus in slow-wave sleep (ESES) — 2 patients (5.7%)

• Early myoclonic encephalopathy — 1 patient (2.9%)

These data are illustrated in Figure 1.

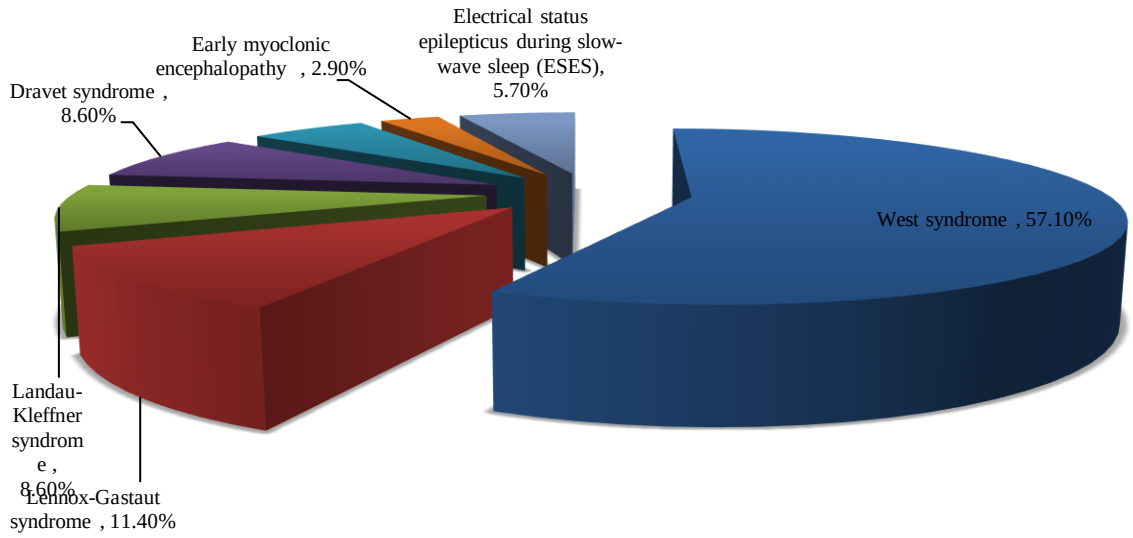


Figure 1. Analysis of various clinical syndromes of epileptic encephalopathy

From the above figure, it can be seen that among all forms of epileptic encephalopathy in children, West syndrome shows the highest prevalence rate, accounting for 57.1% of cases.

Age distribution of children. According to age indicators, the children were divided into four groups:

• Group 1: from birth to 6 months – 15 children (18.3%);

• Group 2: from 6 to 12 months – 23 children (28%);

• Group 3: from 12 to 24 months – 34 children (41.5%);

• Group 4: from 24 to 36 months – 10 children (12.2%).

These results are presented in Figure 2.

A predominance of male children compared to females was observed. Boys accounted for 51 cases (62.1%), while girls represented 31 cases (37.9%). It should be noted that in the group of children with epileptic encephalopathy, boys constituted 19 cases (54.3%). Thus, the male-to-female ratio was 1,7:1.

Clinical characteristics

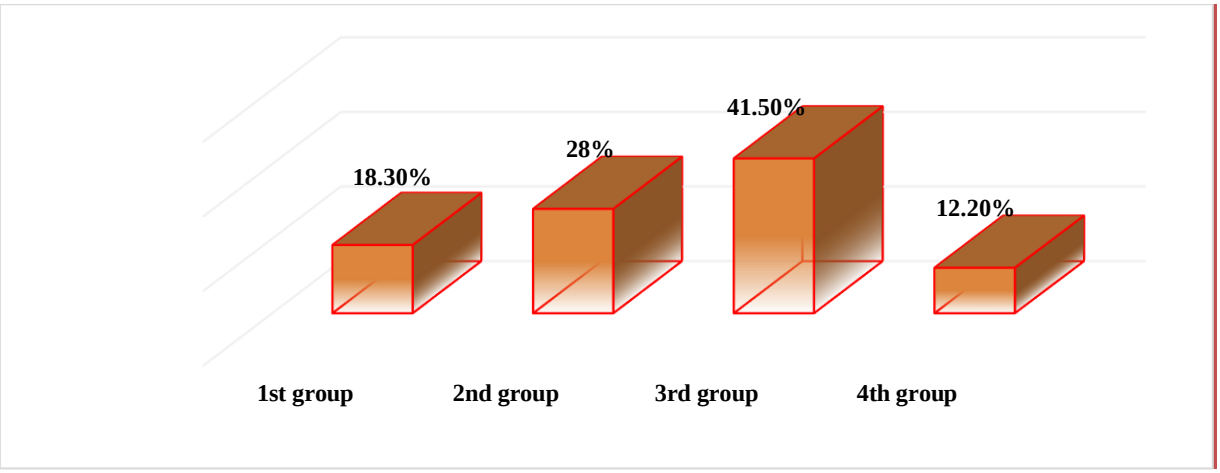


Figure 2. Distribution of the examined children by age group

The clinical characteristics included the following criteria: identification of etiological factors, description of seizure semiology, assessment of the evolutionary dynamics of epileptic seizures, evaluation of psychomotor developmental delay, and comparison of disease onset with other clinical presentations. In addition, in the main group, such factors as the course of pregnancy in the mother and the condition of the child during the neonatal period were also considered. These data are summarized in Table 1.

Table 1.

Distribution of anamnestic indicators in the main group of children

Indicators	Yes		No	
	abs	%	abs	%
Presence of miscarriage risk	15	42.8	20	57.2
Family history of epilepsy	2	5.7	33	94.3
Consanguineous marriages	3	8.6	32	91.4
Neonatal seizures	5	14.3	30	85.7
Depression	17	48.6	18	51.4
Severe gestosis	7	20	28	80

The analysis of this table indicates that in children with epileptic

encephalopathy, the prevalence of risk factors such as threatened miscarriage, severe gestosis, and neonatal depression was significantly higher.

The etiological factors contributing to the development of early childhood epileptic encephalopathy were diverse, with prenatal factors playing the leading role. Among them, congenital malformations of the central nervous system (CNS) were predominant, including pachygyria, lissencephaly, and focal cortical dysplasia (FCD).

Table 2.

Frequency of etiological factors in the occurrence of epileptic encephalopathy in early childhood

Etiological factors	Children		Etiological factors	Children	
	abs	(%)		abs	(%)
Congenital malformations of the CNS	8	22.8	Organic brain changes	6	17.1
Neurocutaneous syndromes	1	2.9	Hypoxic-ischemic encephalopathy	7	20
Tuberous sclerosis complex	4	11.4	Consequences of intrauterine infections	6	17.1
Chromosomal aberrations	1	2.9	Consequences of neuroinfections	3	8.6
Metabolic disorders	2	5.7	Acute cerebrovascular complications	1	2.9
Aicardi syndrome	1	2.9	Congenital tumor	1	2.9

According to the analysis of Table 2, the main etiological factors were prenatal conditions, which accounted for 59.4% of cases.

When analyzing the neurological status, the following general neurological signs are observed: sleep disturbance, severe headache, dizziness, rapid fatigue; focal neurological signs: signs of BMN damage, unilateral hyperreflexia of tendon reflexes,

anisotonia, presence of pathological reflexes, dysmetria were observed (Fig. 3).

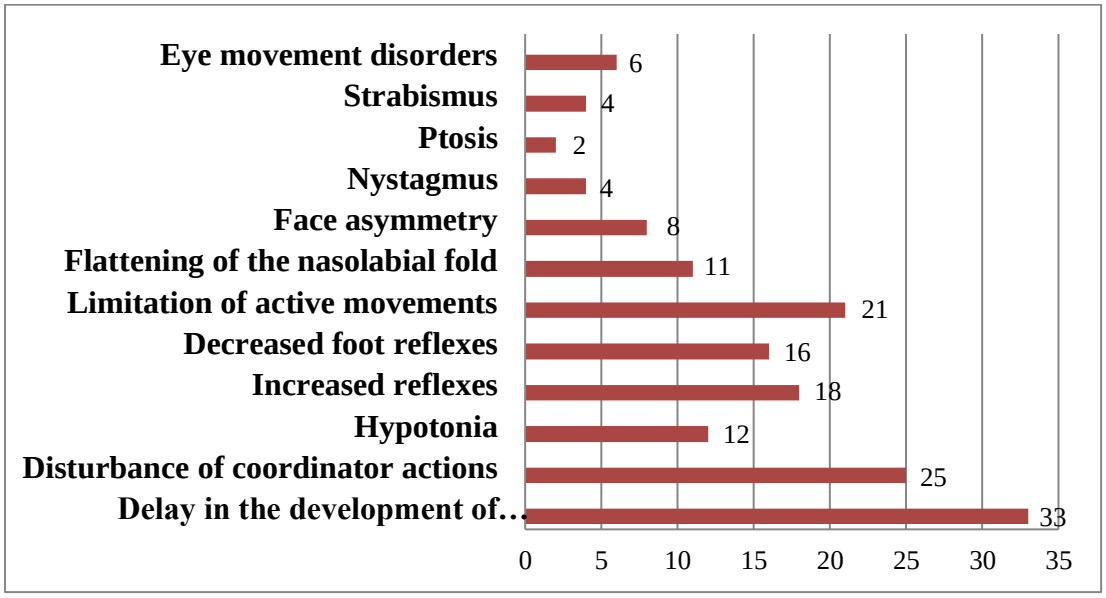


Figure 3. Neurological changes in children in epileptic encephalopathy.

Significant differences were observed in the characteristics of epileptic seizures between the main and comparison groups, while no seizures were recorded in the control group. In the main group, the most frequent type of seizure was epileptic spasms, detected in 23 cases (65.8%). Other types included:

• Generalized tonic–clonic seizures — 3 cases (8.6%)

• Myoclonic seizures — 3 cases (8.6%)

• Polymorphic seizures — 2 cases (5.7%)

• Absence seizures — 2 cases (5.7%)

• Focal seizures — 1 case (2.8%)

• Non-convulsive variants — 1 case (2.8%)

In the comparison group, the distribution differed substantially:

• Generalized tonic–clonic seizures were most common, recorded in 22 patients (46.8%)

• Polymorphic seizures — 8 cases (17%)

• Focal seizures — 11 cases (23.4%)

• Infantile spasms — only 3 cases (6.4%) (a marked difference compared to the main group)

• Absence seizures — 2 cases (4.3%)

• Myoclonic seizures — 1 case (2.1%)

Immunological findings

To evaluate immunological parameters in the studied groups, cytokine profiling was performed. In particular, the serum levels of IL-1β, IL-6, IL-10, and TNF-α were measured, and significant differences were observed in children with epileptic encephalopathy (EE).

The results demonstrated that IL-1β, IL-6, and TNF-α levels were markedly elevated in EE patients, while IL-10 concentrations were reduced. This indicates enhanced inflammatory activity along with suppressed anti-inflammatory immune responses. Compared with the control group, all parameters showed statistically significant differences ($p<0.01$).

• In Group 1, the mean IL-1β level was 28.4 ± 4.7 pg/ml, significantly higher than in Group 2 (19.1 ± 3.2 pg/ml) and the control group (10.6 ± 2.4 pg/ml) ($p<0.05$).

• The IL-10 level in Group 1 was 6.2 ± 1.1 pg/ml, indicating weakened anti-inflammatory defense mechanisms.

From a biological perspective, IL-1β is secreted by astroglia and microglia, disrupting neuronal activity and inducing synaptic imbalance that triggers epileptic seizures. IL-6 promotes later stages of inflammation and contributes to blood–brain barrier impairment. TNF-α exhibits proapoptotic and proconvulsive properties, and its elevated concentration increases neuronal death in epileptogenic zones. Reduced IL-10 reflects deepened immune imbalance and weakened antiepileptic immune defense, since IL-10 normally suppresses the activity of IL-1β and TNF-α.

Conclusion.

1. Epileptic encephalopathies in children aged 0–3 years predominantly manifest as severe clinical forms, most commonly West syndrome (57.1%). The disease is more frequent in boys (male-to-female ratio 1.7:1) and is characterized by profound psychomotor developmental delay, epileptic spasms, and refractory seizures. Paraclinical examinations revealed hypsarrhythmia, burst-suppression patterns, brain atrophy, and ventriculomegaly.

2. Immunological investigations showed that children with EE had significantly elevated pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNF-α), while IL-10 levels were reduced. This confirms the presence of active neuroinflammatory processes in the central nervous system and weakened anticonvulsive immune protection. IL-1β and TNF-α correlated positively with seizure severity, whereas IL-10 correlated negatively (r=+0.51 and r=–0.60).

3. Integration of clinical, EEG, MRI, and immunological data can serve as an effective approach for early diagnosis of EE, detection of refractory forms, prognosis, and the development of personalized therapy. Cytokine profiling, in particular, may be applied in clinical practice as a diagnostic and prognostic biomarker.

Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:

1. *Guerrini, R., et al. (2018). "Neuroimaging in epileptic encephalopathies.", //Pediatric Neurology, 89, 10–18.*
2. *Hirsch, E., et al. (2020). "Emerging biomarkers for epileptic encephalopathy." //Brain, 143(1), 20–28.*
3. *Howell, K. B., et al. (2018). "Epileptic encephalopathy: Use of genetic testing to guide treatment." // The Lancet Neurology //, 17(6), 539–550.*
4. *Hughes, J. R. (2020). Review of EEG findings in epileptic encephalopathies. //Clinical EEG and Neuroscience, 51(1).*
5. *Sadleir, L. G., & Scheffer, I. E. (2021). "Epileptic encephalopathy in infancy and early childhood." //Epilepsia, 62(6), 1237–1250.*
6. *Scheffer, I. E., et al. (2017). "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." "Epilepsia", 58(4), 512–521.*
7. *Kwong K., Chak W.K., Kwan S.N. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children // J. Pediatr Neurol. – 2001. – Vol. 24. – P. 276-282.*
8. *Shields, W. D. (2020). Lennox-Gastaut syndrome: Update and innovative approaches to therapy. //Epilepsy Research, 162.*
9. *Specchio, N., & Pietrafusa, N. (2022). Advances in understanding early childhood epileptic encephalopathy and its genetic underpinnings. //Brain Communications, 5(5).*
10. *Symonds, J. D. et al. (2021). Epileptic and developmental encephalopathies in childhood: Diagnostic progress and challenges. //Epilepsy Currents, 21(4).*
11. *Tang, S., et al. (2020). "Electroencephalographic patterns in early-onset epileptic encephalopathies." //Clinical Neurophysiology//, 131(8), 1939–1947.*
12. *Trinka, E., & Kälviäinen, R. (2017). "Epileptic encephalopathies: Bridging the gap between clinical features and mechanisms of disease." //Epilepsy & Behavior//, 69, 3–7.*