

Разработка Инновационных Стержневых Аппаратов Для Лечения Длинных Костей Нижней Конечности При Множественных И Сочетанных Травмах

Махсудов Ф. М.¹, Ходжанов И. Ю.²

Актуальность: В мире по данным ВОЗ “...ежегодно от тяжелых травм умирают 5,8 миллиона человек, а количество людей, ставших тяжелыми инвалидами, превышает эту цифру более чем в три раза. Летальность при повреждениях живота в сочетании с черепно-мозговой травмой составляет 72,3%, при торакоабдоминальной травме – 47,3%, в сочетании с повреждением опорно-двигательной системы – 38% . На сегодняшний день по вопросам улучшению диагностики и лечения пациентов с политравмами проводятся многочисленные научные исследования. Изучаются методы совершенствования и применения малоинвазивных доступов и малотравматичных аппаратов для наружной фиксации, разрабатываются алгоритмы и маркеры с целью снижения процента летальности и возможных осложнений. Иммунодепрессия при травме возникает, несмотря на системную активацию иммунной системы. Она может быть представлена патогенетически разнородными процессами. Тяжелая механическая травма сопровождается длительно сохраняющейся антигенемией, вследствие обширных гематом мягких тканей постепенно нарастает травматический токсикоз, что ведет к развитию ранних гнойных осложнений. В этой связи исследование иммунологии травмы является важным направлением в изучении ТБ и углубление знаний в этой области позволит существенно повысить эффективность медицинской помощи пострадавшим, предоставив возможность более ранней коррекции на патогенетическом уровне.

Ключевые слова: иммунодепрессия, политравма, иммунореабилитация, ПЛ-1, ПЛ-6.

Цель исследования - изучить течения системного воспалительного ответа организма в остром и раннем периоде ТБ и его коррекция.

Объектом и методом исследования явились 226 пациента с переломами длинных костей нижних конечностей при множественных и сочетанных травмах, пролеченных в Многопрофильные клиники ТМА за период с 2011г. по 2019 г. В процессе исследования применены следующие методы: клинические, инструментальные (рентгенологические, мультиспи-рально-компьютерно-томографические, ультразвуковое доплеровское сканирование сосудов нижних конечностей, ультразвуковая денситометрия пяточной кости), маркеры СВОО, экспериментальные и статистические методы.

Результаты исследования. Для более углубленного изучения иммуно - воспалительных процессов обследованные пострадавшие были разделены на 2 группы: с множественной травмой (13 пациентов) и о сочетанные повреждениями (14 пострадавших). В зависимости от после операционного лечения все пострадавшие с множественными и сочетанными травмами были разделены на 2 группы: контрольная - 27 пострадавших получали базисную терапию; основная - 21 больным дополнительно проводили иммунологическую терапию с включением полиоксидония в течение 10 дней в дозе 6 мг, внутримышечно, через день, №5 при поступлении в клинику после полного обследования. Используемый нами иммуномодулятор Полиоксидоний является высокомолекулярным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммуностропной активностью. Основными мишенями его действия

^{1,2} Самаркандский государственный медицинский университет



являются клетки макрофагально - моноцитарной системы, дендритные клетки, натуральные киллеры, которые через IL-1, IL-6, ФНО и α -интерферон влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, является незаменимым препаратом в комплексном лечении и профилактике острых и хронических инфекций, используется для иммунореабилитации.

В формировании и исходе травматического шока как типовой реакции организма на агрессию принимают участие различные регуляторные и исполнительные системы организма человека, среди которых эндотелиальная система, бесспорно, занимает одно из главных мест. Она вырабатывает вазоактивные соединения, такие как ЭТ-1 – мощный вазоконстриктор, NO – вазодилататор, регулирует процессы коагуляции и другие. В связи с этим представлял интерес исследование дисфункции эндотелия в динамике остеосинтеза в вышеперечисленных группах.

Проведенные исследования показали, что уровень ЭТ-1 в сыворотке крови, пострадавших с политравмой на 3-и сутки поступления в клинику статистически достоверно выше в 2,57 ($P < 0,001$) и 2,47 ($P < 0,001$) раза в группах пациентов с множественными и сочетанными травмами (табл. 4.1). Значения его колебались в широких пределах и были связаны с тяжестью травмы, состоянием шока и наличием тяжелых повреждений внутренних органов. При переломах крупных костей, особенно со смещением костных отломков и наличии значительного сдавления мягких тканей, уровень ЭТ-1 возрастал более выраженно.

На 7- и 14 сутки наблюдения отмечено постепенное снижение высокого уровня ЭТ-1 по сравнению с 3 – сутками в группе с сочетанными травмами в 1,55 ($P < 0,05$) и 2,16 ($P < 0,001$) раза, а в группе пострадавших с множественными травмами в 1,84 ($P < 0,01$) и 2,36 ($P < 0,001$) раза. Следует сказать, что если уровень ЭТ-1 на 7-е сутки все еще достоверно превышал показатели практически здоровых лиц в 1,65 ($P < 0,01$) и 1,35 раза ($P < 0,05$), соответственно в группах с множественными и сочетанными травмами, то к заключительному сроку исследования лишь в группе пациентов с множественными травмами наблюдалось сохранение высоких его значений (превышение в 1,2 раза, $P < 0,05$).

Таблица 4.1. Динамика изменения уровня ЭТ-1 и метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с множественными и сочетанными травмами, $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Основная группа		
		Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
NO, мкмоль/л	19,43 \pm 1,22	8,97 \pm 0,63 ^a	12,98 \pm 0,83 ^a	15,78 \pm 1,12 ^a
		9,12 \pm 0,76 ^a	15,71 \pm 0,54	17,62 \pm 1,34
ЭТ-1, пг/мл	7,67 \pm 0,47	19,71 \pm 1,32 ^a	12,70 \pm 0,98 ^a	9,11 \pm 0,68 ^a
		18,98 \pm 1,44 ^a	10,33 \pm 0,76 ^a	8,04 \pm 0,48

Примечание: 1) в числителе представлены значений группы больных с множественной травмой, в знаменателе сочетанной – травмой; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ($P < 0,05$)

Следует сказать, что в физиологических условиях биологически активные вещества, синтезируемые эндотелием, создают условия для адекватного местного кровотока, синтезируя мощные антикоагулянты, являющиеся и вазодилататорами, тем самым обеспечивая трофику органов и выполняя защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции [55; 31-35; 148; с.72-74; 176; с.36-40].

К числу вазодилататоров, синтезируемых эндотелием, относится оксид азота. Анализ уровня конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови пострадавших на 3 сутки, показал достоверное их снижение в 2,17 ($P < 0,001$) и 2,13 ($P < 0,001$) раза, соответственно в группах с множественной и сочетанной травмами. Его значения также колебались в широких пределах и зависели от тяжести травмы, шока, сочетанного повреждения других органов и систем. К 7-м суткам его значения постепенно возрастали, превышая показатели исходного уровня в 1,45 ($P < 0,05$) и 1,72 ($P < 0,01$) раза. Однако они не достигали значений практически здоровых лиц,



особенно в группе с множественными травмами. К 14 суткам исследования уровень оксида азота продолжал возрастать и, если в группе с сочетанными травмами наблюдалось приближение к значениям практически здоровых лиц, то в группе с множественными травмами они сохранялись ещё низкими (снижение в 1,23 раза, $P < 0,05$).

Таким образом, при травматическом повреждении длинных костей наблюдается дисфункция эндотелия, проявляющаяся существенным повышением уровня ЭТ-1 на фоне подавления выработки оксида азота эндотелием.

Проведение остеосинтеза различными способами у пострадавших привело к некоторому снижению уровня ЭТ-1 на 7-е сутки оперативного вмешательства: снижение в 1,6 раза ($P < 0,05$) относительно 3-х суток, однако все еще достоверно превышал значения практически здоровых лиц в 1,57 раза ($P < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблица 4.2 Динамика изменения уровня эндотелина-1 и метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с политравмами, после оперативного вмешательства, $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
NO, мкмоль/л	19,43±1,22	<u>9,07±0,76^a</u>	<u>13,02±0,98^a</u>	<u>16,57±1,51^a</u>
		8,91±0,77 ^a	15,07±1,05 ^a	17,96±1,63
Эндотелин-1, пг/мл	7,67±0,47	<u>19,34±1,38^a</u>	<u>12,07±1,09^a</u>	<u>8,91±0,80^a</u>
		19,81±1,52 ^a	10,58±0,97 ^a	7,80±0,64

Примечание: 1) в числителе представлены значения группы больных контрольной группы, в знаменателе – при включении в терапии полиоксидония; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями основной и контрольной групп больных достоверны ($P < 0,05$).

Вместе с тем следует отметить, что у пациентов с сочетанными травмами и перенесших тяжелые оперативные вмешательства, уровень ЭТ-1 сохранялся в исходно высоких значениях. По мере стабилизации гомеостатических констант организма (на 14 сутки) уровень ЭТ-1 в сыворотке крови достоверно снизился в 2,17 ($P < 0,001$) и 1,35 ($P < 0,05$) раза относительно показателей 3-х и 7 – х суток. Значение ЭТ-1 постепенно приблизилось к значений практически здоровых лиц, но все еще превышали его в 1,16 раза.

Включение в комплекс послеоперационных лечебных мероприятий полиоксидония способствовало более выраженному восстановлению уровня ЭТ-1 в сыворотке крови. Так, к 7-м суткам лечения высокий уровень ЭТ-1 достоверно снизился в 1,87 ($P < 0,001$) раза относительно исходных значений, а к 14 дню лечения – в 2,54 ($P < 0,001$) раза (табл. 4.2). Следует сказать, что при применении полиоксидония восстановление уровня ЭТ-1 проявлялись более четко и к 14-му дню его значения существенно не отличались от показателей практически здоровых лиц.

Динамическое наблюдение за пострадавшими после оперативных вмешательств показал постепенное увеличение содержания метаболитов оксида азота у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода, в остальных случаях его значения имели лишь тенденцию к увеличению. На 7-е сутки после оперативных вмешательств значения конечных метаболитов оксида азота статистически значимо возросли в 1,44 ($P < 0,05$) и 1,69 ($P < 0,01$) раза, соответственно в контрольной и основной группах больных относительно значений 3-ей сутки. Однако эти значения все еще сохранялись достоверно ниже в 1,49 ($P < 0,05$) и 1,29 ($P < 0,05$) раза значений практически здоровых лиц, соответственно группам. К 14 суткам наблюдения значения этих соединений возросли в 1,83 ($P < 0,01$) и 2,02 ($P < 0,01$) раза, по сравнению с 3-ми сутками соответственно контрольной и основной группах. Однако, если у больных контрольной группы мы наблюдали достоверно более низкие значения (снижение в 1,17 раза, $P < 0,05$) относительно показателей практически здоровых лиц, то у пациентов основной группы они приближались к нормальным величинам.



Следует сказать, что NO обладает прямым ингибирующим влиянием на гиперплазию, это важно в связи с тем, что и при гибели клетки путём некроза возможны варианты активации гиперпластических процессов в эндотелии [55; с.110-130, 148; с.74]. Это объясняется тем, что при гибели и разрушении клетки некротическим путём в межклеточное пространство выходят компоненты клетки, что индуцирует местную воспалительную реакцию. Оксид азота помимо описанных положительных свойств является функциональным антагонистом ЭТ-1. Выявленная нами экспрессия ЭТ-1 при политравмах вызывает спазм сосуда и следовательно, может выступать в качестве промоутера гиперплазии, тогда как высокая концентрация NO способствует вазодилатации и опосредованно снижает вероятность развития гиперплазии интимы.

С другой стороны, высокая концентрация ЭТ-1 может оказывать ингибирующее влияние на экспрессию на синтазы оксида азота и образование нитрооксида в стенке сосудов [55; с.123-128]. Действительно, если у практически здоровых лиц это соотношение составило 2,53 усл.ед, то у пострадавших с тяжелыми переломами эти значения были достоверно ниже, составляя 0,48 ($P < 0,001$) и 0,46 ($P < 0,001$) усл.ед., соответственно в основной и контрольной группах (рис. 4.1). В процессе традиционного лечения соотношение NO/ЭТ-1 постепенно возрастал вследствие снижения уровня ЭТ-1 и увеличения содержания оксида азота в сыворотке крови, составляя 1,02 ($P < 0,001$) и 1,73 ($P < 0,001$) усл.ед., соответственно срокам через 7 и 14 дней от начала лечения. Однако вышеперечисленные значения достоверно сохранялись ниже показателей практически здоровых лиц.

В группе больных, дополнительно получавших полиоксидоний, данный показатель возрастал более выражено, составляя 1,52 ($P < 0,001$) и 2,19 ($P < 0,001$) усл.ед., что достоверно в 1,49 ($P < 0,05$) и 1,27 ($P < 0,05$) раза выше показателей больных, получавших традиционное лечение, соответственно срокам исследования. При этом анализируемый показатель приблизился к значениям практически здоровых лиц, особенно на 14-е сутки лечения. Как видно из приведенных данных; включение полиоксидония более четко восстанавливало баланс между выработкой оксида азота и уровнем вазоконстрикторного соединения ЭТ-1.

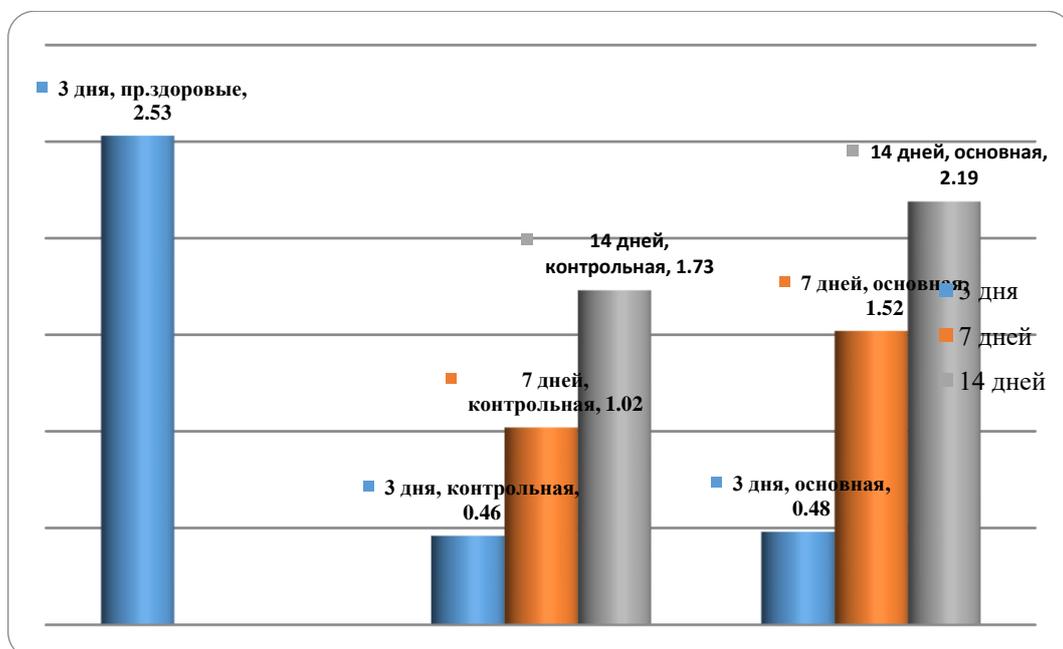


Рис. 4.1. Динамика изменения показателя NO/ЭТ-1 у больных с тяжелой травмой в процессе лечения.

Видимо, это связано с тем, что у больных, находящихся в состоянии травматического шока, начиная с первых суток травмы, развиваются как приспособительные, так и патологические реакции иммунной системы [133; с.40; 134; с.93, 154; с.86]. Возможно, применение в этих



условиях полиоксидония приводит стабилизации иммунной системы и как следствие более выраженному восстановлению функциональных показателей эндотелия.

Таким образом, приведённые данные свидетельствуют об адаптивных изменениях в стенке сосудов при травме и после оперативного лечения, комплексный их анализ, позволит определить тяжесть травмы и состояния больного, прогнозировать риск развития осложнений, а также наметить пути коррекции патологических изменений.

Некоторые механизмы посттравматической иммуносупрессии и возможность их коррекции полиоксидонием

Тяжелая механическая травма сопровождается длительно сохраняющейся антигенемией, вследствие обширных гематом мягких тканей постепенно нарастает травматический эндотоксикоз, что ведет к развитию ранних гнойных осложнений. На такую антигенную инвазию иммунная система на первом этапе реагирует активацией неспецифических реакций, обусловленных секрецией провоспалительных цитокинов, без которых невозможно обеспечение поддержания гомеостаза. В этой связи исследование функционального состояния иммунной системы при травме является важным направлением в диагностике и прогнозировании исходов лечения травматической болезни. Углубление знаний в этой области позволит существенно повысить эффективность медицинской помощи пострадавшим, предоставив возможность более ранней коррекции на патогенетическом уровне.

Проведенные исследования показали резкое снижение в 1,52 ($P < 0,01$) и 1,63 ($P < 0,01$) раза содержания лимфоцитов в периферической крови пострадавших с сочетанной и множественной травмами в раннем посттравматическом периоде (табл. 4.3). Выраженность этих сдвигов зависела от тяжести травмы и состояния больного, так как мы наблюдали широкую вариабельность уровня лимфоцитов. Существенных различий в процентном содержании лимфоцитов у пострадавших с сочетанной и множественной травмами мы не выявили, однако у пострадавших с множественными травмами лимфопения была более выражена, чем у пациентов с сочетанными травмами. Наблюдаемая нами иммунодепрессия при травме может возникать, несмотря на системную активацию иммунной системы. На наш взгляд, она может быть представлена различными патогенетически разнородными процессами [67; с.33, 89; с.29-30, 134; с. 94] и обуславливать послеоперационное течение. В связи с этим мы проанализировали изменение уровня лимфоцитов в динамике после остеосинтеза.

Как видно, из представленного материала, в последующие сроки содержание лимфоцитов продолжало снижаться, достигая минимальных значений на 7-е сутки посттравматического периода, особенно у пациентов с риском развития гнойно - септических осложнений, что связано с миграцией лимфоцитов из крови в ткани к очагам воспаления. В последующие сроки (на 14-е сутки после остеосинтеза) относительное содержание лимфоцитов постепенно увеличивается: в 1,33 ($P < 0,05$) и 1,5 ($P < 0,05$) раза относительно значений предыдущего срока в группах с сочетанной и множественной травмами.

Таблица 4.3. Динамика изменения уровня лимфоцитов, sCD25 и sCD95 в сыворотке крови у больных с сочетанной и множественной травмами, $M \pm m$

Показатели	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
Кол-во лимфоцитов, %	34,45±1,65	$\frac{22,63 \pm 1,19^a}{21,16 \pm 1,27^a}$	$\frac{20,57 \pm 1,24^a}{20,29 \pm 2,01^a}$	$\frac{27,30 \pm 1,95^a}{30,42 \pm 1,67}$
Содержание sCD25, %	28,12±1,33	$\frac{44,97 \pm 1,81^a}{36,23 \pm 1,79^a}$	$\frac{37,94 \pm 1,91^a}{34,18 \pm 2,17^a}$	$\frac{34,17 \pm 1,46^a}{32,59 \pm 2,12}$
Содержание sCD95, %	29,38±1,09	$\frac{43,33 \pm 2,01^a}{42,88 \pm 2,14^a}$	$\frac{35,19 \pm 1,83^a}{30,25 \pm 1,73}$	$\frac{27,73 \pm 1,44}{26,37 \pm 1,62}$



Примечание: 1) в числителе представлены значений группы больных с сочетанной травмой, в знаменателе – множественной травмой; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями больных с сочетанной и множественной травмами достоверны ($P < 0,05$).

Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, относительное содержание лимфоцитов в периферической крови в группе пациентов с сочетанными травмами сохраняется низкой (снижение в 1,26 раза), тогда как у пострадавших с множественными травмами достигает нормальных величинам.

Согласно данным литературы, посттравматическая иммуносупрессия может рассматриваться как полезный компонент постагрессивной реакции, направленный на апоптоз поврежденных тканей, переживающих критическое состояние и частично обретающими в этой связи аутоантигенные свойства. В последнее время апоптотическую реактивность лимфоцитов, определяемую по числу клеток, экспрессирующих мембранных Fas-рецепторов (CD95), рассматривают как маркер прогноза посттравматического сепсиса. В клинике в основном определяют сывороточный маркер апоптоза sCD95. Проведенные в этом плане исследования показали возрастание числа лимфоцитов, подверженных апоптозу, после травмы крупных суставов (табл. 4.3). Так, в группе пациентов с сочетанными и множественными травмами уровень sCD95 статистически значимо возросло в 1,47 ($P < 0,05$) и 1,46 раза ($P < 0,05$), соответственно, относительно значений практически здоровых лиц. В дальнейшем, содержание sCD95 постепенно снижается: на 7-е сутки в 1,23 ($P < 0,05$) и 1,42 ($P < 0,05$) раза относительно значений 3-м сутке и лишь на 14-е сутки наблюдения эти значения приближаются к нормальным показателям. Более выражено это проявляется у пациентов с множественными травмами, так как у пострадавших с сочетанными травмами на 7-е сутки содержание sCD95 статистически значимо превышает нормальные величины в 1,2 раза ($P < 0,05$). Анализируя полученные данные можно сказать, что апоптоз лимфоцитов можно рассматривать как один из основных патогенетических механизмов в развитии посттравматической иммунодепрессии [67; с.29, 297; с.322-324].

Вместе с тем для диагностики иммунодефицита необходима информация также и о функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Они сводятся к единому процессу - изменению их мембранного рецепторного аппарата, т.е. изменению плотности рецепторов. CD25 - одноцепочечный гликопротеид, идентифицированный как низкоаффинный рецептор к IL-2 [165; с.401-421]. Этот рецептор экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и, с меньшей плотностью на активированных В-клетках. Проведенные в этом плане исследования показали увеличение sCD25 в 1,6 ($P < 0,01$) и 1,29 ($P < 0,05$) раза на 3-и сутки, в 1,35 ($P < 0,05$) и 1,22 ($P < 0,05$) раза - на 7-е и в 1,22 ($P < 0,05$) и 1,16 - на 14 сутки исследования, соответственно в группах с сочетанной и множественной травмами.

Как видно из приведенных данных, наибольшая экспрессия наблюдается в остром периоде ТБ, а в последующие сроки она постепенно снижается. Наибольшие изменения были характерны для пациентов с сочетанной травмой и риском развития посттравматических инфекционно-воспалительных процессов. Полученные нами результаты перекликаются с данными других авторов, в которых установлена экспрессия лимфоцитами периферической крови пострадавших термической и механической травмой в ранние сроки посттравматической болезни [89; с.30]. По мнению исследователей, активационные процессы в иммунной системе являются начальными элементами развития посттравматической иммунной недостаточности, т.е. происходит сбрасывание части мембранных рецепторов в жидкую фазу. Повышение содержания sCD25 антигена в сыворотке является начальным этапом развития посттравматической иммуносупрессии.

Нами прослежена динамика посттравматической иммуносупрессии после остеосинтеза в контрольной и основной группах (табл. 4.4) для наглядности эти данные отражены на диаграмме (рис. 4.2). Так, исходно при поступлении в клинику пострадавших относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови больных контрольной и



основной групп было существенно ниже в 1,57 ($P < 0,01$) и 1,31 ($P < 0,05$) раза, ниже по сравнению со значениями здоровых лиц, соответственно. В дальнейшем у больных, получавших традиционную терапию, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов сохранялось на низком уровне, особенно у пациентов с риском развития гнойно - септических осложнений, что, на наш взгляд, связано с миграцией лимфоцитов из крови в ткани к очагам воспаления. Это проявлялось нейтрофилезом, что связано с активизацией нейтрофилов и тканевых макрофагов в ранний индуцибельный период травмы, так как именно нейтрофилы и тканевые макрофаги с естественными натуральными киллерами в течение раннего индуцибельного ответа вырабатывают провоспалительные цитокины. Рост относительного и абсолютного содержания лимфоцитов на 14 сутки остеосинтеза, на наш взгляд, отражает выход относительно незрелых Т-лимфоцитов в кровотоки. Однако эти показатели все еще достоверно были ниже в 1,19 и 1,18 раза относительно нормальных значений.

Более выраженное снижение относительного содержания лимфоцитов в периферической крови наблюдалось у пострадавших с риском развития гнойно-септических осложнений, что связано с миграцией лимфоцитов из крови в ткани к очагам воспаления. Следует сказать, что в течение первых суток после травмы наблюдается клеточное опустошение тимуса и селезенки, сопровождающееся дистрофическими и метаболическими (угнетение синтеза ДНК и белка) изменениями в стромальных клетках. При этом количество зрелых лимфоцитов не восстанавливается в течение продолжительного периода времени вследствие нарушения созревания бластных форм лимфоцитов [176; 35-37]. Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей и свидетельствуют о возможности использования данного теста в прогнозировании осложнений, так как относительная лимфопения характерна для начальной стадии инфекционно - токсического процесса [67; с.29-32, 89; с. 30].

Включение в комплекс лечебных мероприятий полиоксидония пострадавшим после остеосинтеза способствовало существенному улучшению иммунологических показателей. Так, как на 7-е сутки исследования относительное и абсолютное содержание лимфоцитов статистически значимо возросло в 1,45 ($P < 0,05$) раза и 1,44 ($P < 0,05$) относительно показателей контрольной группы больных, однако не достигли до значений нормы. В дальнейшем (на 14 сутки лечения) содержание лимфоцитов не отличалось от нормы и было выше значений контрольной группы пациентов.

Определение апоптотической реактивности лимфоцитов по числу клеток, экспрессирующих мембранных Fas-рецепторов (CD95), рассматривают как маркер прогноза посттравматического сепсиса.

Таблица 4.4. Динамика изменения относительного содержания лимфоцитов, sCD95 и sCD25 при ТБ, на фоне традиционного лечения и при включении полиоксидония, $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
Относительное содержание лимфоцитов, %	34,45±1,65	$\frac{21,95 \pm 1,04^a}{26,30 \pm 1,41^a}$	$\frac{20,46 \pm 1,72^a}{29,62 \pm 1,81^a}$	$\frac{28,97 \pm 1,45^a}{32,86 \pm 2,17}$
Абсолютное содержание лимфоцитов, $10^9/л$	2,75±0,14	$\frac{1,76 \pm 0,07^a}{2,10 \pm 0,11}$	$\frac{1,64 \pm 0,08^{a, б}}{2,37 \pm 0,12^б}$	$\frac{2,32 \pm 0,16}{2,63 \pm 0,18}$
Содержание sCD25, %	28,12±1,33	$\frac{40,60 \pm 2,16^a}{36,85 \pm 2,14^a}$	$\frac{36,06 \pm 1,98^a}{35,06 \pm 0,76^a}$	$\frac{33,38 \pm 2,16}{29,21 \pm 1,82}$
Содержание sCD95, %	29,38±1,09	$\frac{43,06 \pm 2,18^a}{31,32 \pm 2,15^б}$	$\frac{32,70 \pm 2,12}{30,03 \pm 0,72}$	$\frac{27,55 \pm 1,76}{27,77 \pm 1,23}$



Примечание: 1) в числителе представлены значения группы больных контрольной, в знаменателе – основной группы; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями основной и контрольной групп больных достоверны ($P < 0,05$).

Проведенные нами в этом плане исследования показали, что у пациентов, получавших традиционную терапию наблюдается, достоверное повышение уровня sCD95 в 1,47 раза ($P < 0,05$) на 3-и сутки остеосинтеза относительно значений практически здоровых лиц.

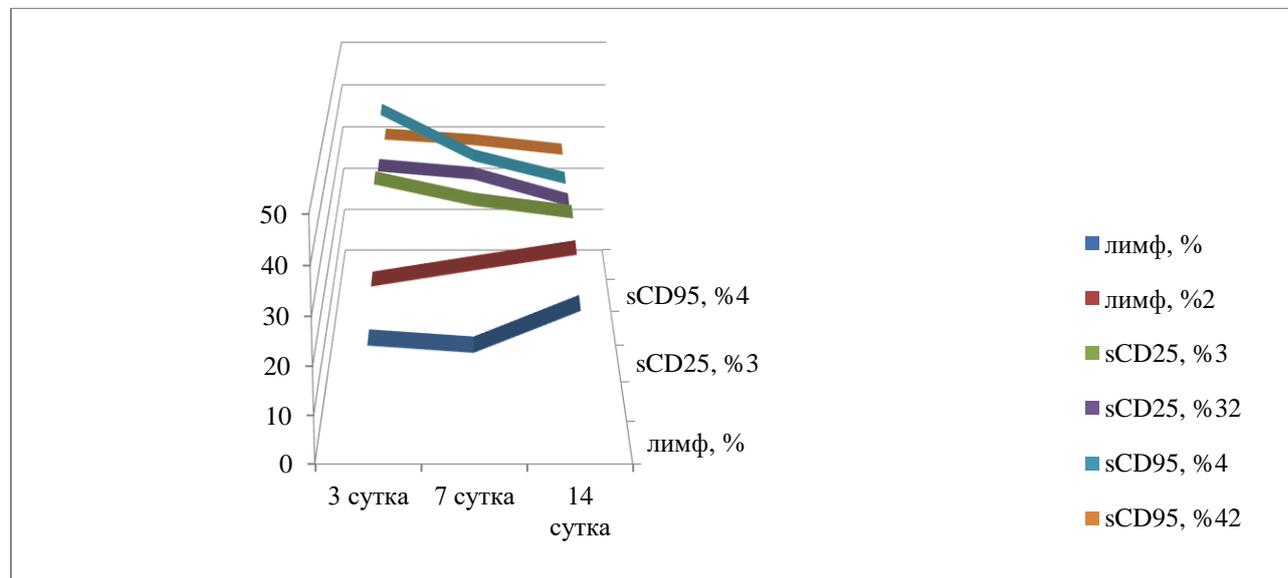


Рис. 4.2. Диаграмма динамики изменения относительного содержания лимфоцитов, sCD95 и sCD25 при ТБ.

В дальнейшем наблюдалось тенденция к снижению его содержания и лишь к заключительному сроку его содержания приближалось к нормальным величинам.

В основной группе, дополнительно получавшей полиоксидоний, содержание sCD95 оказалось статистически значимо в 1,37 ($P < 0,05$) раза, относительно значений контрольной группы на 3-и сутки и существенно не отличалось от показателей нормы. В последующие сроки в основной группе значения sCD95 не отличались от нормы.

CD95 называемый Fas или APO-1, является трансмембранным гликопротеином, относится семейству рецепторов фактора некроза опухолей. Он экспрессируется в значительных количествах на Т-лимфоцитах (CD4+ и CD8+) периферической крови и, в меньшей степени, на В-лимфоцитах и NK-клетках, гранулоцитами, моноцитами, клетками тканей и неопластическими клетками. Связывание CD95 с Fas-лигандом (CD95L), индуцирует в клетках апоптоз. В исследованиях И.М.Самохвалова и соавт. (2009) было показано, что относительное число лимфоцитов, несущих в своей мембране CD95, повышало верхнюю границу нормы у пострадавших с последующим сепсисом в среднем в 1,8 раза ($P < 0,01$), без сепсиса – в 1,5 раза ($P < 0,01$) [131; с.40, 132; с. 94]. При небактериальном синдроме ПОН значение CD95 было более чем в 2 раза выше нормы. По мнению авторов, количество CD95 более 15 % при норме 7 % в течение 1-3 суток после травмы наблюдалось в основном при последующем тяжелом сепсисе, что может служить его ориентировочным прогнозом.

Для диагностики иммунодефицита у больных с ТБ необходима информация также и о функциональной активности иммунокомпетентных клеток, в частности их мембранного рецепторного аппарата sCD25 (табл. 4.4). У пациентов контрольной группы на 3-и сутки после остеосинтеза наблюдали увеличение уровня sCD25 в 1,44 раза ($P < 0,01$) относительно значений практически здоровых лиц. Следует сказать, что в последующие сроки отмечена тенденция к снижению уровня sCD25. Однако на 7-е сутки остеосинтеза его значения сохранялись выше



нормальных величин в 1,28 ($P < 0,05$) раза и даже к заключительному сроку отмечена тенденция к превышению нормативных величин.

У пациентов основной группы, получавших дополнительно полиоксидоний, также выявлено повышение содержания sCD25 на 3-и и 7-е сутки остеосинтеза в 1,31 ($P < 0,05$) и 1,25 ($P < 0,05$) раза соответственно, а в последующем – достижение нормальных величин. Однако, в отличие от показателей контрольной группы, полиоксидоний более выражено снижал высокий уровень sCD25 и более рано приближал их к нормальным величинам.

Полученные нами данные свидетельствуют об активации иммунной системы и, видимо, могут явиться одним из показателей развития посттравматической иммунной недостаточности. Повышение содержания sCD25 антигена в сыворотке является начальным этапом развития посттравматической иммуносупрессии, что может привести к осложненному течению. Действительно, при анализе клинических данных наблюдались следующие осложнения: инфекционные осложнения - у 6 (22,2 %) и 2 (9,5 %) пациентов, вовлечение в патологический процесс легких и бронхов отмечено у 10 (37 %) и 4 (19 %), пролежни крестцовой, пяточной и лопаточной области – у 7 (25,9 %) и 1 (4,8 %) больного, нагноение послеоперационной раны - у 4 (14,8 %) и 2 (9,5 %) пациентов, соответственно в контрольной и основной группах.

Анализ индекса соотношения маркера позитивной активации (sCD25) к маркеру негативной активации (sCD95) показал определенную динамику этого показателя (рис. 4.3).

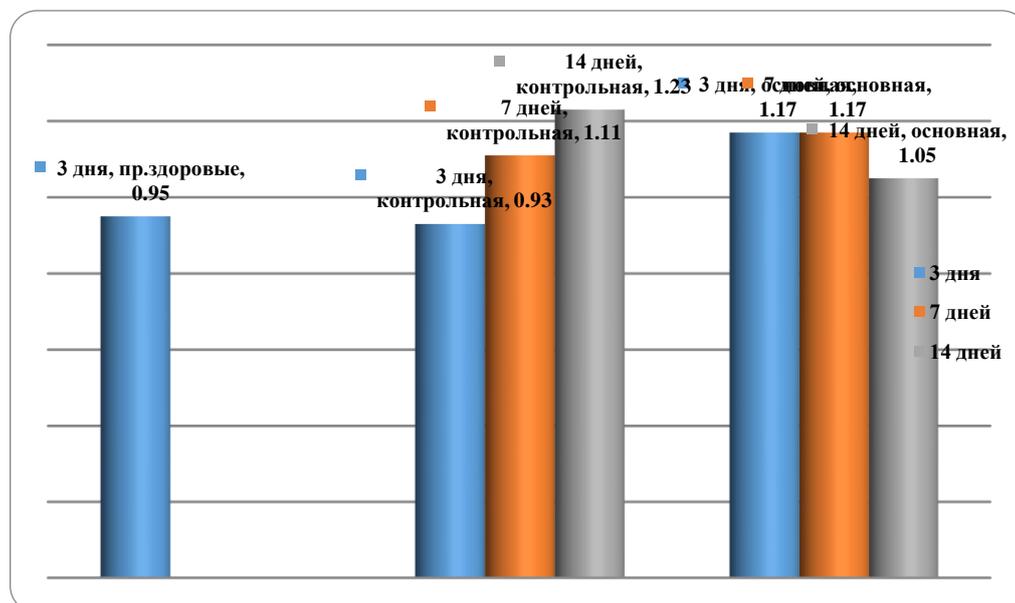


Рис. 4.3. Диаграмма динамики изменения соотношения sCD25/sCD95 при ТБ.

У здоровых лиц это соотношение составило 0,95, у больных контрольной группы на 3 сутки - 0,93, на 7 сутки – 1,11, на 14 суток – 1,23, т.е. у больных, находящихся на базисном лечении, начиная с 7 дня поступления в стационар, наблюдается активация пролиферации лимфоцитов. У больных основной группы индекс соотношения составил 1,17; 1,17 и 1,05 на 3, 7 и 14 сутки соответственно. Включение полиоксидония способствовало не только более быстрому росту активации пролиферативных процессов, но и нормализации этого процесса.

Следовательно, при сочетанных и, особенно при множественной травме, развивается лейкоцитоз, относительный нейтрофилез и относительная лимфопения, повышение уровня sCD95 и sCD25.

Наибольшая экспрессия их наблюдается в остром периоде ТБ, у пострадавших с сочетанной травмой и риском развития посттравматических инфекционно - воспалительных процессов. Включение в комплекс лечебных мероприятий полиоксидония способствовало восстановлению количества и повышению функциональной активности лимфоцитов.



§ 4.3. Содержание провоспалительных цитокинов у пострадавших и возможность их коррекции полиоксидонием

Важную роль в развитии воспалительных реакций играют цитокины. Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и длительность иммунного ответа, контролируют пролиферацию клеток, ангиогенез, гемопоэз, течение воспалительной реакции, заживление ран и др. в связи с этим представляло интерес исследование уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с переломами длинных костей нижней конечности в зависимости от формы травмы и особенностей терапии. Проведенные исследования показали статистически значимое повышение уровня ИЛ-6 в 1,71 ($P < 0,001$) и 2 ($P < 0,001$) раза на 3-и сутки исследования у пострадавших с сочетанной и множественной травмой (табл. 4.5). В последующие сроки уровень его постепенно снижался, но все еще превышал нормативные величины в 1,54 ($P < 0,05$) и 1,85 ($P < 0,001$) раза на 7-е, 1,3 ($P < 0,05$) и 1,48 ($P < 0,05$) раза – на 14 сутки исследования.

Такая же динамика была характерна и для содержания ФНО- α в сыворотке крови пострадавших. Так, содержание данного цитокина в сыворотке крови, пострадавших с сочетанной и множественной травмой на 3-и сутки исследования статистически значимо возрастал в 1,61 ($P < 0,01$) и 1,89 ($P < 0,001$) раза, соответственно. В последующие сроки уровень его постепенно снижался, но все еще превышал нормативные величины в 1,43 ($P < 0,05$) и 1,64 ($P < 0,001$) раза на 7-е, 1,26 ($P < 0,05$) и 1,55 ($P < 0,05$) раза – на 14-е сутки исследования, соответственно в группах с сочетанной и множественной травмами.

Рассматривая изменения провоспалительных цитокинов при проведении обследования больных с сочетанной и множественной травмами, были обнаружены колебания концентрации цитокина в зависимости от степени тяжести и динамики шока. Как видно из приведенных данных, у пострадавших с множественной травмой изменения уровня провоспалительных цитокинов носили более выраженный характер. На наш взгляд, это связано с запуском экспрессии провоспалительных цитокинов, обусловливая массивное поступлением их в кровоток из поврежденных тканей, а также лизосомальных ферментов, активных метаболитов кислорода, тканевых антигенов и активацией клеток, синтезирующих цитокины [67; с.31-32, 116; с.273-274, 134; с.93]. По мнению авторов, крупномолекулярные компоненты поврежденных тканей, поглощаясь нейтрофилами и макрофагами, активизируют их, стимулируя образование провоспалительных цитокинов.

В тоже время уровень ИЛ-2 достоверно снижался в 1,56 ($P < 0,05$) и 1,81 ($P < 0,01$) раза в острый период травмы, соответственно в группах с сочетанной и множественной травмами. В последующем данный цитокин постепенно возрастал по мере улучшения состояния больного.

Однако, если на 7-е сутки исследования его содержание сохранялось статистически значимо ниже в 1,26 ($P < 0,05$) и 1,37 ($P < 0,05$) раза, соответственно в вышеперечисленных группах, то к 14-м суткам лечения мы наблюдали приближение их значений к нормативным величинам, особенно у больных с сочетанной травмой. Следует сказать, что этот цитокин играет исключительно важную роль в реализации механизмов иммунного ответа, продуцентами его являются Th1 клетки. Он принимает участие в дифференцировке и пролиферации Т-клеток, непосредственной реализации механизмов противоопухолевой защиты. Литературные данные указывают на то, что CD4+ и CD8+ лимфоциты у пострадавших с тяжелыми ранениями уже на первые сутки после травмы отвечают на стимуляцию бактериальным суперантигеном снижением экспрессии рецепторов к ИЛ-2 с дальнейшим ее уменьшением в течение последующих 7 суток, хотя связи между ISS и уровнем ИЛ-2 не выявлено [85; с.51.].



Таблица 4.5. Динамика изменения уровня цитокинов в сыворотке крови у больных с сочетанной и множественной травмами, $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
IL-6, пг/мл	23,22±1,65	39,65±1,94 ^a	35,74±2,40 ^a	30,27±1,95 ^a
		46,39±2,71 ^a	42,96±2,18 ^{a, б}	34,28±1,67 ^a
IL-2, пг/мл	29,38±1,32	18,78±1,26 ^a	23,28±1,49 ^a	30,77±1,96
		16,23±1,37 ^a	21,41±1,74 ^a	25,92±1,28
ФНО-α, пг/мл	15,33±0,98	24,62±1,68 ^a	21,93±1,32 ^a	19,32±1,16 ^a
		28,98±1,42 ^a	25,17±1,35 ^a	23,77±1,21 ^a

Примечание: 1) в числителе представлены значения группы больных с сочетанной травмой, в знаменателе – множественной травмой; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями больных с сочетанной и множественной травмами достоверны ($P < 0,05$).

По мнению авторов, непосредственными механизмами формирования вторичной иммунной недостаточности при травме могут являться: уменьшение количества клеток, необходимых для адекватного проявления реакций иммунной системы; функциональная несостоятельность клеточных компонентов систем иммунореактивности; количественный или качественный дисбаланс факторов и механизмов иммунореактивности; нарушение взаимосвязей и дисбаланс регуляторных интегративных систем: иммунной, нервной, эндокринной. В этих условиях истощение адаптационных возможностей иммунной системы сопровождается выраженными метаболическими расстройствами и свидетельствует о переходе функционально - структурной иммунной недостаточности в декомпенсированную фазу [214; с1465-69].

Анализируя полученные данные, следует сказать, что высокие значения провоспалительных цитокинов сохранялись у пострадавших с тяжелыми повреждениями органов и систем, особенно при наличии множественных травм с воспалительными процессами, склонностью к развитию СВОО. При наличии положительной динамики состояния пациентов уровень сывороточных провоспалительных цитокинов снижался раньше, чем у пациентов с осложненным течением, а у пострадавших с летальным исходом сохранялись в высоких концентрациях.

Сравнительный анализ сывороточного уровня цитокинов у пострадавших с сочетанной и множественной травмами, получавших традиционное лечение после остеосинтеза (контрольная группа), показал положительную динамику изученных показателей (табл. 4.6). Так, уровень IL-6 и ФНО-α на 3-и сутки остеосинтеза статистически значимо превышал показатели практически здоровых лиц в 1,88 ($P < 0,01$) и 1,71 ($P < 0,01$) раза на 3-и сутки после остеосинтеза. В дальнейшем (на 7-е сутки лечения) мы наблюдали тенденцию к снижению содержания выше перечисленных цитокинов, однако их значения все еще достоверно превышали нормальные величины в 1,61 ($P < 0,01$) и 1,54 ($P < 0,01$) раза, соответственно. Даже к заключительному сроку исследования содержание IL-6 достоверно превышало значение практически здоровых лиц в 1,41 раза ($P < 0,05$), а ФНО-α - также в 1,41 ($P < 0,05$) раза. Содержание IL-2 в крови пострадавших, получавших традиционное лечение, на 3-и сутки после остеосинтеза было статистически значимо ниже нормальных величин в 1,62 раза ($P < 0,01$). На 7-е сутки лечения оно постепенно повышалось, однако все еще сохранялось достоверно ниже значений практически здоровых лиц в 1,29 раза ($P < 0,05$). Лишь к заключительному сроку наблюдения отмечено приближение к значениям нормы.

В группе пациентов, получавших дополнительно полиоксидоний (основная группа), содержание IL-6 и ФНО-α на 3-и сутки после остеосинтеза превышали нормальные величины в 1,72 ($P < 0,01$) и 1,88 ($P < 0,01$) раза, соответственно. Следует сказать, что несмотря на такое повышение уровня провоспалительных цитокинов, содержание их было несколько ниже показателей контрольной группы. На 7-е сутки после остеосинтеза высокие значения IL-6 и



ФНО- α достоверно снизились в 1,35 ($P < 0,05$) и 1,61 ($P < 0,01$) раза относительно значений предыдущего срока. В этот срок исследования уровень ИЛ-6 все еще был выше нормальных величин в 1,28 ($P < 0,05$) раза, а содержания ФНО- α наблюдалось лишь тенденция к увеличению. Следует сказать, что значения ИЛ-6 и ФНО- α были ниже показателей контрольной группы пациентов в 1,26 ($P < 0,05$) и 1,32 ($P < 0,05$) раза, соответственно. К заключительному сроку эти показатели сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования, статически значимое превышение значений практически здоровых лиц отмечено лишь в уровне ИЛ-6, значения которого превышали нормативные величины в 1,23 ($P < 0,05$) раза, тогда как уровень ФНО- α приблизился к значениям практически здоровых лиц. По сравнению с показателями контрольной группы содержание провоспалительных цитокинов было несколько ниже (в 1,14 ($P > 0,05$) и 1,26 ($P < 0,05$) раза, соответственно). В основной группе уровень ИЛ-2 сохранялся низким (в 1,26 и 1,23 раза ниже на 3-и и 7-е сутки относительно значений практически здоровых лиц). При этом на 3-и сутки наблюдались достоверные отличия уровня этого цитокина относительно значений контрольной группы (ниже в 1,3 раза, $P < 0,05$), а в последующие сроки они не отличались от значений практически здоровых лиц. Иммуномодулятор «Полиоксидоний» является высокомолекулярным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммуностимулирующей активностью. Полиоксидоний оказывает влияние на все звенья защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы, повышая пониженные и понижая повышенные показатели иммунитета, т. е. является истинным иммуномодулятором [116; с.274, 117; с.41-43].

Таблица 4.6. Динамика изменения уровня цитокинов в сыворотке крови у больных с политравмами, $M \pm m$

Группы	Практически здоровые	Сроки исследования, сутки		
		3	7	14
ИЛ-6, пг/мл	23,22 \pm 1,65	$\frac{43,58 \pm 2,49^a}{39,87 \pm 2,12^a}$	$\frac{37,40 \pm 2,03^a}{29,62 \pm 1,81^{a, б}}$	$\frac{32,76 \pm 1,57^a}{28,65 \pm 1,78^a}$
ИЛ-2, пг/мл	29,38 \pm 1,32	$\frac{18,12 \pm 1,67^a}{23,57 \pm 1,44^{a, б}}$	$\frac{22,84 \pm 1,98^a}{24,14 \pm 1,47^a}$	$\frac{27,79 \pm 1,62}{29,25 \pm 1,28}$
ФНО- α , пг/мл	15,33 \pm 0,98	$\frac{26,24 \pm 1,84^a}{28,77 \pm 1,23^a}$	$\frac{23,69 \pm 1,29^a}{17,90 \pm 1,50^б}$	$\frac{21,65 \pm 1,67^a}{17,20 \pm 1,19^б}$

Примечание: 1) в числителе представлены значения группы больных контрольной, в знаменателе – основной групп; 2) а - различия между показателями практически здоровых лиц и больных достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями основной и контрольной групп больных достоверны ($P < 0,05$).

Предполагается, что основными мишенями действия полиоксидония являются клетки макрофагально - моноцитарной системы, дендритные клетки, натуральные киллеры, которые через ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и α -интерферон влияют на клеточный и гуморальный иммунитет [116; с.274, 117; с.41-43]. Помимо иммуномодулирующего эффекта, полиоксидоний характеризуется наличием детоксицирующей, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью. Совокупность этих свойств делает полиоксидоний незаменимым препаратом в комплексном лечении и профилактике острых и хронических инфекций для иммунореабилитации онкологических больных.

Таким образом, на основании полученных данных количества можно сказать, что у больных с политравмами в ранние сроки ТБ отмечается экспрессия провоспалительных цитокинов и снижение продукции ИЛ-2. Более выражено они проявляются у пациентов с множественными травмами с наличием обширных гематом и тяжести травмы. При благоприятном течении ТБ содержание цитокинов восстанавливается, особенно при дополнительном включении в терапию полиоксидония. При наличии склонности к развитию ССВО положительной динамики не наблюдается.



Высокие значения ИЛ-6 и ФНО- α более выражено снижались при включении в комплекс лечения полиоксидония, а низкие значения ИЛ-2 достигали нормальных значений, тогда как в контрольной группе они сохраняли тенденцию к повышению. Эти данные подтверждаются и показателями цитокинов в динамике наблюдения. Секретция ИЛ-2 выявляется через 3-4 часа после стимуляции (травматизации) и быстро прекращается. Рост цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α повышает продукцию ИЛ-2 в последующие сроки, что предохраняет активированные клетки от апоптоза. Действительно, уже на 7 сутки наблюдения показатель sCD95 выявлялся в пределах контрольных значений.

Таким образом, восстановительные процессы при политравмах при назначении полиоксидония осуществляются более активно в раннем периоде ТБ после травматизации в сравнении с базисным лечением.

Заключение

У больных с политравмой в остром периоде отмечается дисфункция эндотелия, проявляющаяся повышением содержания в сыворотке крови ЭТ-1 и снижением уровня метаболитов оксида азота. Выраженность дисфункции эндотелия соответствует тяжести травмы и состояния больного. Благоприятное течение политравмы характеризуется умеренным снижением уровня ЭТ-1 и повышением метаболитов оксида азота в динамике политравмы, особенно при назначении иммунокорректора полиоксидония.

У больных с политравмами в ранние сроки отмечается экспрессия провоспалительных цитокинов и снижение продукции ИЛ-2, более выражено у пациентов с множественными травмами с наличием обширных гематом и тяжести травмы. Развивается лейкоцитоз, относительный нейтрофилез и относительная лимфопения, повышение уровня sCD95 и sCD25. Наибольшая экспрессия их наблюдается в остром периоде ТБ у пострадавших с сочетанной травмой и риском развития посттравматических инфекционно-воспалительных процессов.

В раннем периоде ТБ отмечается экспрессия провоспалительных цитокинов и снижение продукции ИЛ-2, более выражено у пациентов с наличием обширных гематом и тяжести травмы. Дополнительное включение Полиоксидония в комплекс лечебных мероприятий политравм приводит к восстановлению баланса цитокинов, особенно при склонности к развитию СВОО.

При анализе клинических наблюдений у пациентов выявлены следующие осложнения: инфекционные осложнения - у 6 (22,2 %) и 2 (9,5 %) пациентов, вовлечение в патологический процесс легких и бронхов отмечено у 10 (37 %) и 4 (19 %), пролежни крестцовой, пяточной и лопаточной области – у 7 (25,9 %) и 1 (4,8 %) больного, нагноение послеоперационной раны - у 4 (14,8 %) и 2 (9,5 %) пациентов, соответственно в контрольной и основной группах.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение полиоксидония при тяжелой политравме, особенно с риском развития септических осложнений.

Литература

1. Shernazarov F, Tohirova J, Jalalova D. TYPES OF HEMORRHAGIC DISEASES, CHANGES IN NEWBOENS, THEIR EARLY DIAGNOSIS. Science and innovation. 2022;1(D5):16-22.
2. Zhalalova DZ. The content of endothelin and homocysteine in blood and lacrimal fluid in patients with hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal. ISSUE. 2022; 2:958-963.
3. D.Jalalova, X.Raxmonov, F.Shernazarov. THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE PATHOGENESIS OF VISUAL VASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. SAI. 2022; 1(8):114-121. doi:10.5281/zenodo.7335637
4. D.Jalalova, X.Raxmonov, F.Shernazarov. SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF RETINOPATHY IN PATIENTS WITH AH AND WAYS OF ITS CORRECTION. SAI. 2022;1(8):101-113. doi:10.5281/zenodo.7335616



5. Shernazarov F, Zuhridinovna JD. MICROCIRCULATION DISORDERS IN THE VASCULAR SYSTEM OF THE BULBAR CONJUNCTIVA IN THE INITIAL MANIFESTATIONS OF CEREBRAL BLOOD SUPPLY DEFICIENCY. *Science and innovation*. 2022;1(Special Issue 2):515-522.
6. D.Jalalova, N.Normatova, F.Shernazarov. GENETIC MARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY. *SAI*. 2022;1(8):919-923. doi:10.5281/zenodo.7443019
7. Нарбаев А, Джураева З, Курбонова Н, Кувондиков Г, Давранова А, Содиков С. Особенности изучения многофакторного управления сахарным диабетом 2 типа. *Журнал проблемы биологии и медицины*. 2017;(4 (97)):78-79.
8. Хамраев Х, Содиков С, Хамраева Д, Собирова Д. Клинико-функциональное состояние печени у больных с сахарным диабетом. *ЖПБМ*. 2018;(1 (99)):189-191.
9. Содиков С, Каримова Н, Каримова З. Реабилитация больных пожилого возраста сахарным диабетом 2-типа. *ЖПБМ*. 2017;(4 (97)):105-106.
10. Хамидова МН, Исматова ИФ, Бердиев ЖШ, Негматова ГШ, Даминов АТ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2022;2(13):190-204.
11. Шухратовна СД, Кахрамонович ЮУ, Махмудович КТ. Структурные изменения сосудисто-стромального комплекса щитовидной железы при эутиреоидной и токсических формах зоба. *Научный журнал*. 2019;(10 (44)):67-69.
12. Собиржонова КН, Саллохидинович СС, Акбаровна ОМ. Эпидемиологический Статус И Факторы Риска Сахарного Диабета На Сегодняшний День. *Miasto Przyszłości*. 2023;32:212-219.
13. Salimova DE, Daminov AT. A CLINICAL CASE BASED ON THE EXPERIENCE OF TREATING HYPERTENSION IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OBESITY AND VITAMIN D DEFICIENCY. *Educational Research in Universal Sciences*. 2023;2(12):150-154.
14. Takhirovich DA. ASSESSMENT OF HEARING FUNCTION IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149)*. 2023;1(9):124-126.
15. Alimdjanovich RJ, Babajanovich KZ, Bahadirovich SZ, Shukurullaevich AD. АНТЕГРАДНАЯ АНГИОСКЛЕРОТЕРАПИЯ ЛЕВОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ВЕНЫ. *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*. 2023;8(4). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/biomedicine/article/view/8309>
16. Ярмухамедова НА, Ризаев ЖА. ИЗУЧЕНИЕ КРАТКОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ У СПОРТСМЕНОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ. *Журнал гуманитарных и естественных наук*. 2023;(6):128-132.
17. П.б Г, Ж.а Р, Н.л Х, Бобоев КТ. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МТНFR (A1298C) И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. *Conferences*. Published online November 10, 2023:62-63.
18. Saadh MJ, Mustafa MA, Kumar S, et al. Advancing therapeutic efficacy: nanovesicular delivery systems for medicinal plant-based therapeutics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. Published online May 3, 2024. doi:10.1007/s00210-024-03104-9
19. Allayarov A, Rizaev J, Yusupov A. ADVANTAGES OF LASER TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY: ANALYSIS OF CLINICAL DATA. *Science and innovation*. 2024;3(D4):142-145.
20. Patel AA, Mohamed AH, Rizaev J, et al. Application of mesenchymal stem cells derived from the



umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases. *Tissue and Cell*. 2024;89:102415. doi:10.1016/j.tice.2024.102415

21. Ризаев Ж, Ергашева М. Bolalarda neyroinfektsiyadan keyin kelib chiqadigan nogironlikning tibbiy jihatlarini tahlil qilish. *САПАПКИ*. 2024;1(1):32-33.
22. Allayarov A, Rizaev J, Yusupov A. CLINICAL EFFICACY OF LASER TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY. *Science and innovation*. 2024;3(D4):138-141.
23. Alieva D, Rizaev J, Sadikov A. COVID-19 PANDEMIC AND ANALYSIS OF THE CURRENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN UZBEKISTAN AND NEIGHBOURING COUNTRIES OF CENTRAL ASIA AND THE WORLD (Analytical review). *Young Scholar's Academic Journal*. 2024;3(2):16-29.
24. Alimdjanovich RJ, Shakirdjanovich KO, Isamiddinovich KA, Kizi RMA. Dynamics of Local Immunity of the Oral Cavity at the Stages of Treatment. *NATURALISTA CAMPANO*. 2024;28(1):2335-2337.
25. Alieva DA, Rizaev JA, Sadikov AA. EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE COVID-19 SITUATION AMONG THE SPORTS COMMUNITY. *EPRA International Journal of Research and Development (IJRD)*. 2024;9(5):376-379.
26. Blagonravova AS, A BC, Rizaev ZA, A PЖ, Gileva OS, C ГО. Horizons of international cooperation: medical science, practice and education. *Perm Medical Journal*. 2024;41(1):168-170. doi:10.17816/pmj411168-170
27. Alimdjanovich RJ, Shakirdjanovich QO, Isamiddinovich KA, Kizi RMA. Stress and Periodontal Disease (Review Article). *NATURALISTA CAMPANO*. 2024;28(1):2338-2342.
28. Rizaev, J. A., Sh, A. M., Kubaev, A. S., & Hazratov, A. I. (2022). Morphological Changes in the Oral Mucous Membrane in Patients with COVID-19. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 12(5), 466-470.
29. Кубаев, А. С., Каршиев, Ш. Г., & Базаров, Б. (2022). Наш опыт хирургического лечения переломов нижней челюсти. *Журнал Биомедицины и практики*, 7(1).
30. Максудов, Д. Д., Кубаев, А. С., & Максудов, Д. Д. (2022). ВИРУСЛИ ГЕПАТИТНИНГ В ТУРИ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОЛЛАРИНГ ЮЗ-ЖАҒ СОҲАСИДАГИ ФЛЕГМОНАЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ ДАСТУРИ. *Биология*, (4), 137.
31. Ризаев, Ж. А., Абдуллаев, А. С., & Кубаев, А. С. (2022). ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРИТОВ В КОМПЛЕКСЕ С ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ И КОМБИЛИПЕН. In *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования* (pp. 20-24).
32. Хикматулоевна ММ, Саидолимович КА, Исомидинович ХА. АНАЛИЗ ОККЛЮЗИОННО-АРТИКУЛЯЦИОННОГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Conferencea*. Published online May 26, 2022:195-196.
33. Марупова МХ, Кубаев АС, Хазратов АИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Central Asian Academic Journal of Scientific Research*. 2022;2(5):109-112.
34. Элбековна НН, Мухамедович МИ, Эмильевна ХЛ. ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ СЪЕМНОМУ И НЕСЪЕМНОМУ ОРТОДОНТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ, ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2022;3(2). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/5013>



35. Бахтиёрович ГП, Алимжанович РЖ, Лукмонович ХН, Тухтабаевич БК. ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА Pe462Val В ГЕНЕ CYP1A1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2023;4(4). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/8226>
36. А РЖ, А МО, Р ДН. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ С БЫСТОРПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПАРОДОНТИТОМ В КОМОРБИДНОМ СОСТОЯНИИ. *Conferencea*. Published online February 11, 2023:40-44.
37. А РЖ, А СМ, О ХФ. Оценка Осведомлённости Семейных Врачей Поликлиник, Кардиологов И Терапевтов О Высокотехнологичной Медицинской Помощи С Использованием Телемедицинских Технологий В Самаркандской Области. *JSML*. 2023;1(2):102-105.
38. Ж.а Р, А РД, А МО, Н.р Д. ПАРАЛЛЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОСТИ РТА. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*. 2023;12:96-103.
39. Бахтиёрович ГП, Алимжанович РЖ, Лукмонович ХН, Тухтабаевич БК. ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЫ ЦИКЛА ФОЛАТОВ И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2023;4(4). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/8220>
40. Sarkhadovich AA, Saidalimovich KA, Alimdjaniovich RJ. ПОРОГ ВОЗБУДИМОСТИ ПРИ НЕВРИТЕ НИЖНЕАЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА. *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*. 2022;7(4). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/biomedicine/article/view/5521>
41. Марупова МХ, Кубаев АС, Хазратов АИ. УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*. 2022;2(5):164-167.
42. Ризаев ЖА, Ахророва МШ, Кубаев АС, Хазратов АИ. CHANGES IN THE MUCOUS MEMBRANES OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS DEPENDING ON THE CLINICAL COURSE OF COVID-19. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2022;3(1). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/7158>
43. Alimjanovich RJ, Shavkatovna AM, Saidolimovich KA, Isamididovich KA. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE RELATIONSHIP OF THE ORAL CAVITY AND COVID-19. *Thematics Journal of Education*. 2022;7(2). Accessed June 14, 2024. <https://thematicsjournals.in/index.php/tjed/article/view/1024>
44. Marupova MH, Kubaev AS, Khazratov AI. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PAIN SYNDROME TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION SYNDROME. *Вестник магистратуры*. 2022 ;(5-1 (128)):10-11.
45. Alimdjaniovich RJ, Yakubovna EM. MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF CHILDHOOD DISABILITY. *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*. 2023; 8(3). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/biomedicine/article/view/7705>
46. Ghasemi Darestani N, Gilmanova AI, Al-Gazally ME, et al. Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. *Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):43. doi:10.1186/s12964-022-01012-0
47. Исамиддинович МФ, Саидолимович КА, Журахановна ПБ. METABOLIK SINDROM BILAN KECHAYOTGAN YUZ-JAG‘ SOHASI FLEGMONALARINING KLINIKO-IMMUNOLOGIK



XUSUSIYATLARI. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2022;3(4). Accessed June 14, 2024.
<https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/7016>

48. Алимджанович РЖ, Саидолимович КА. ORTTIRILGAN YUZ-JAG‘ NUQSONLARI BO‘LGAN BEMORLARGA ORTOPEDIK STOMATOLOGIK YORDAMNI TASHKIL ETISHNI SOTSIOLOGIK VAHOLASH. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2022;3(3). Accessed June 14, 2024.
<https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/7123>
49. A.s K, Sh.G K. PATIENTS ASSOCIATED INJURIES WITH FRACTURES OF THE MAXILLOFACIAL REGION: 118 PATIENTS REVIEW. *Достижения науки и образования*. 2022 ;(1 (81)):90-94.
50. Alimdjanovich RJ, Hayitqulovich KJ, Jumayevna YR. SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF ORGANIZATIONAL FORMS OF ACTIVITY OF NURSING STAFF OF REHABILITATION DEPARTMENTS (Review of literature). *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*. 2023; 12:208-211.
51. Marupova MH, Kubaev AS, Khazratov AI. THE ESSENTIAL ROLE OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS FOR PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT PAIN DYSFUNCTION SYNDROME. *World Bulletin of Public Health*. 2022;10:141-142.
52. Jasur R, Farangiza V. The Use of Modern Technologies in the Diagnosis of Functional Disorders of the Temporomandibular Joint (Literature Review). *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023;4(5):593-597. doi:10.17605/cajms.v4i5.1875

