

IJSP

International Journal of

Scientific Pediatrics

2022. № 1

Международный Журнал

Научной Педиатрии



ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ
**«Международный Журнал
Научной Педиатрии»**

Выпуск № 1. (май, 2022)

<http://www.ijsp.uz>

Официальное название периодического издания: «Международный журнал научной педиатрии», журнал прошел регистрацию в Агентстве информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан. №1501. 13.01.2022 год.

Международный индекс: ISSN 2181-2926 (Online)

Подключенные системы

 Google Scholar

 ORCID

 publons

 SCIENCEWEB
NATIONAL BASE OF SCIENTIFIC RESEARCH OF UZBEKISTAN

 doi

 Crossref

© Андижанский государственный медицинский институт и ООО «I-EDU GROUP»,
2022

СОСТАВ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Главный редактор - Арзикулов Абдурайим Шамшиевич доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан). [ORCID/GoogleScholar](#)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

- 1. Мадазимов Мадамин Муминович** - доктор медицинских наук, профессор, ректор Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан). [ORCID/GoogleScholar](#)
- 2. Ахмедова Диларом Ильхамовна** - доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Главный педиатр РУз (Ташкент, Узбекистан).
- 3. Инаятова Флора Ильясовна** – доктор медицинских наук, профессор, академик Академии наук Республики Узбекистан, руководитель отдела «гепатология» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Ташкент, Узбекистан). [ORCID/GoogleScholar](#)
- 4. Захарова Ирина Николаевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, главный педиатр РФ (Москва, Россия).
- 5. Володин Николай Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной патологии, академик Российской академии наук, заслуженный врач РФ (Москва, Россия).
- 6. Гафуров Адхам Анварович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан).
- 7. Алиев Махмуд Муслимович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Факультетской детской хирургии Ташкентского Педиатрического медицинского института (Ташкент, Узбекистан).
- 8. Шавази Нурали Мамедович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1 и неонатологии Самаркандского государственного медицинского института (Самарканд, Узбекистан).
- 9. Наврузова Шакар Истамовна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней Бухарского государственного медицинского института (Бухара, Узбекистан).
- 10. Эргашева Зумрад Абдукаюмовна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой подготовки ВОП-2 Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан) – ответственный секретарь. [ORCID](#)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

- 1. Колоскова Елена Константиновна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета (Черновцы, Украина).
- 2. Рустамов Мардонкул Рустамович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии №1 и неонатологии Самаркандского государственного медицинского института (Самарканд, Узбекистан).
- 3. Агзамова Шоира Абдусаламовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры амбулаторной медицины и физического воспитания Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент, Узбекистан). [ORCID](#)
- 4. Сулайманова Дилором Нагаловна** - доктор медицинских наук, профессор, начальник центра анемии РИГИАТМ (Ташкент, Узбекистан).
- 5. Давлатова Сохира Нозировна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета имени Абу Али ибн Сино (Душанбе, Таджикистан).
- 6. Туйчиев Голибжон Урманович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан).
- 7. Инакова Барно Бахадировна** - кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских болезней Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан). [ORCID](#)
- 8. Арзибеков Абдиқадир Гулямович** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии Андижанского государственного медицинского института (Андижан, Узбекистан).

Официальное название периодического издания: «Международный журнал научной педиатрии», журнал прошел регистрацию в Агентстве информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан. №1501. 13.01.2022 год.

Международный индекс: ISSN 2181-2926 (Online).

Web-sayt: www.ijsp.uz

Телефон редакции: +998 (94) 018-02-55

Почтовый адрес для корреспонденции: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Отабекова, дом 1. [GoogleMap](#)

E-mail: ijsp.uz@gmail.com, ijsp.uz@mail.ru

COMPOSITION OF THE EDITORIAL BOARD AND THE EDITORIAL COUNCIL

Editor-in-Chief - Arzikulov Abdurayim Shamshievich Doctor of Medicine, Professor, Department of Pediatrics, Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan). [ORCID/GoogleScholar](#)

EDITORIAL BOARD:

- 1. Madazimov Madamin Muminovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan). [ORCID/GoogleScholar](#)
- 2. Akhmedova Dilarom Ilkhamovna** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics. Chief pediatrician of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).
- 3. Inayatova Flora Ilyasovna** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Head of the Hepatology Department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan). [ORCID/GoogleScholar](#)
- 4. Zakharova Irina Nikolaevna** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Pediatrician of the Russian Federation (Moscow, Russia).
- 5. Volodin Nikolai Nikolaevich** - Doctor of Medical Sciences, Professor, President of the Russian Association of Perinatal Pathology Specialists, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation (Moscow, Russia).
- 6. Gafurov Adkham Anvarovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).
- 7. Aliev Mahmud Muslimovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatric Surgery, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan).
- 8. Shavazi Nurali Mammadovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics-1 and Neonatology of the Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan).
- 9. Navruzova Shakar Istamovna** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan).
- 10. Ergasheva Zumrad Abdukayumovna** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of GP training-2 Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan) - Executive Secretary. [ORCID](#)

EDITORIAL COUNCIL:

- 11. Koloskova Elena Konstantinovna** - Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Pediatrics of Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
- 2. Rustamov Mardonkul Rustamovich** - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics No. 1 and Neonatology of the Samarkand State Medical Institute (Samarkand, Uzbekistan).
- 3. Agzamova Shoira Abdusalamovna** - Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Outpatient Medicine and Physical Education of the Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan). [ORCID](#)
- 4. Sulaimanova Dilorom Nagalovna** - Doctor of Medical Sciences, Professor of RIGIATM Kamkonlik Markazi Boshligi (Tashkent, Uzbekistan).
- 5. Davlatova Sohira Nozirovna** - Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Children's Diseases No. 2 of the Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino (Dushanbe, Tajikistan).
- 6. Tuychiev Golibjon Urmanovich** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan). [ORCID](#)
- 7. Inakova Barno Bahadirovna** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan). [ORCID](#)
- 8. Arzibekov Abdikadir Gulyamovich** - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan).

Brief name of the journal: «International Journal of Scientific Pediatrics» the journal was registered with the Agency for Information and Mass Communications under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan. №1501. 13.01.2022 г.

International indices: ISSN 2181-2926 (Online).

Web-sayt: www.ijsp.uz

Editorial phone: +998 (94) 018-02-55

Postal address for correspondence: 170100, Andijan, Yu. Otabekov 1. [GoogleMap](#)

E-mail: ijsp.uz@gmail.com, ijsp.uz@mail.ru

Article

VALUES OF THERMOTOPOGRAPHY AND RIGHT-LEFT GRADIENTS SKIN TEMPERATURE OF NEWBORNS

Abdullaeva Mavjuda Ergashevna [ORCID](#)*Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*OPEN ACCESS
IJSP

Annotation: It has been presented results of a research of thermotopography of skin of newborns, the right-left gradients of skin temperature on separate body parts at newborns depending on a sex. In the first month of life the children has high activity thermogenesis, at the expense of the brown fatty tissue having high power potential. Boys have an activation of heat production of brown fat high, than at girls that provides more high temperature on some body parts. Results of a research has been presented, that the newborns born with normal basic anthropometrical data are not uniform in a maturity and temperature gradients in comparison on a sex.

Key words: thermal regulation of newborns, thermo topography, gradients of temperatures.

Academic Editor: Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical Institute

Received: 26 April 2022
Accepted: 29 April 2022
Published: 10 May 2022

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

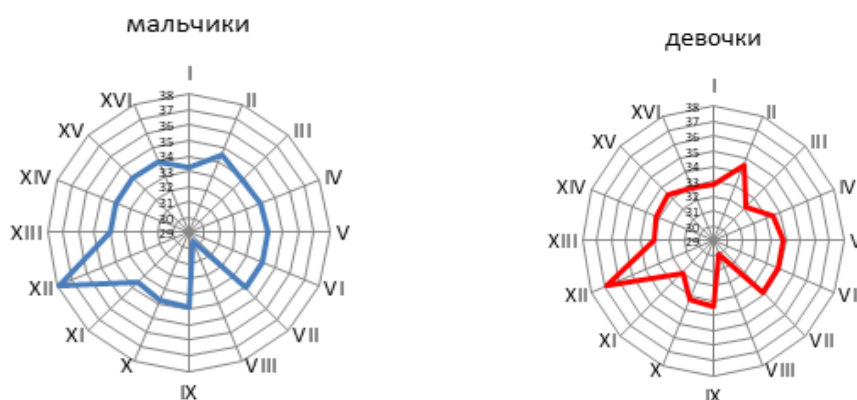
Введение: Современное состояние исследований, посвященных возрастным проблемам физиологии терморегуляции, позволяют представить изменения энергетического обмена в процессе развития [1]. В подобных работах подчеркивается мало изученность особенностей терморегуляции растущего организма, особенно детей первого года жизни [8, 10]. К сожалению, среди представленных нами литературных источников, работ, показывающих связь возрастных изменений терморегуляции с ростом и развитием детей в раннем постнатальном этапе жизни, не обнаружено.

За рамками исследовательских работ в этих источниках остались не изученными связи физиологических функций терморегуляции с размерами и формами тела детей, связь размеров тела детей с физическим фактором внешней среды (температуры окружающей среды) [5, 6] и силы тяжести гравитации в связи с локомоторным развитием детей, а также влияние размеров тела на теплопродукцию и др. [9, 11]. В связи с вышеуказанным, целью исследования явилось изучение показателей термо топографии и право-левых градиентов температуры кожи на отдельных участках тела у новорожденных в зависимости от пола.

Материалы и методы. Исследовано 106 здоровых детей в период новорожденности. Термо топография проводилась на портативном термо топографе типа ЭТМП-01. Термо топография кожи новорожденных проводилась в 15 точках I - лоб; II - наружный слуховой проход; III - шея; IV - грудь; V - спина; VI - живот; VII - поясница; VIII - ягодица; IX - бедро; X - голень; XI - стопа; XII - прямая кишка; XIII - предплечье; XIV - плечо; XV - кисть. Изучались право-левые (поперечные), продольные (краниокаудальные), а также сегментарные градиенты температуры кожи новорожденных, средняя температура тела (СТТ) и средневзвешенная температура кожи (СВТК) новорожденных.

Результаты. Температура кожи у новорожденных на различных участках тела неоднородна. Диаграмма 1 представляет, что ее уровень наиболее высок в прямой кишке ($37,2^{\circ}\text{C}$ - центральная температура), в наружном слуховом проходе ($34,5^{\circ}\text{C}$) на спине, животе, поясице ($33,9^{\circ}\text{C}$), наиболее низка на ягодице ($30,9^{\circ}\text{C}$), стопе ($32,8^{\circ}\text{C}$). Данные диаграммы. 1 также показывают, что температура кожи у девочек в отдельных точках тела снижена по сравнению с мальчиками. Такими областями явились лоб ($32,6\pm 0,22^{\circ}\text{C}$ против $33,2\pm 0,11^{\circ}\text{C}$ у мальчиков), температура в прямой кишке ($36,7\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ против $37,7^{\circ}\text{C}$ $p<0,001$), предплечье ($33,1\pm 0,36^{\circ}\text{C}$ против $33,9\pm 0,26^{\circ}\text{C}$, $p<0,05$), плече ($33,3\pm 0,24^{\circ}\text{C}$ против $34,1\pm 0,27^{\circ}\text{C}$, $p<0,05$), кисти ($32,6\pm 0,25^{\circ}\text{C}$, против $33,9\pm 0,26^{\circ}\text{C}$, $p<0,001$).

Диаграмма 1.

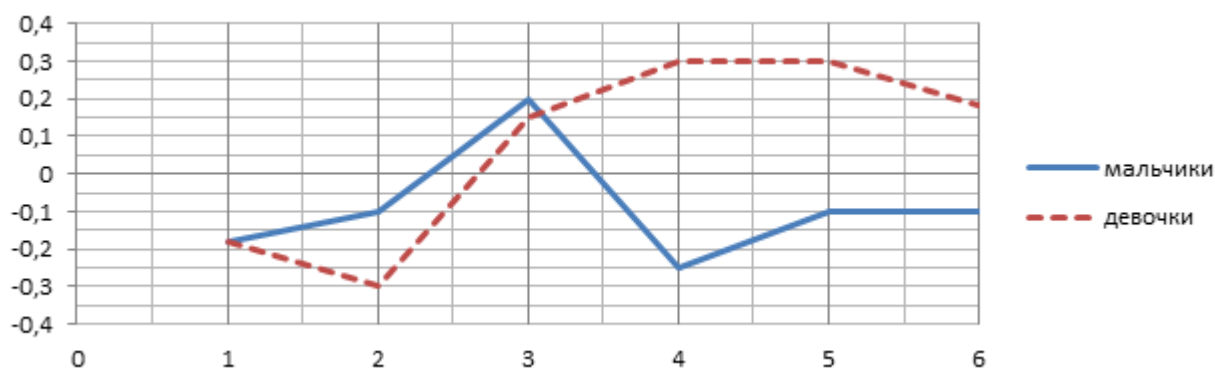


Термотопография кожи новорожденных:

I - лоб; II - наружный слуховой проход; III - шея; IV - грудь; V - спина; VI - живот; VII -поясица;VIII - ягодица;IX - бедро; X - голень; XI - стопа; XII-прямая кишка; XIII - предплечье; XIV - плечо; XV – кисть

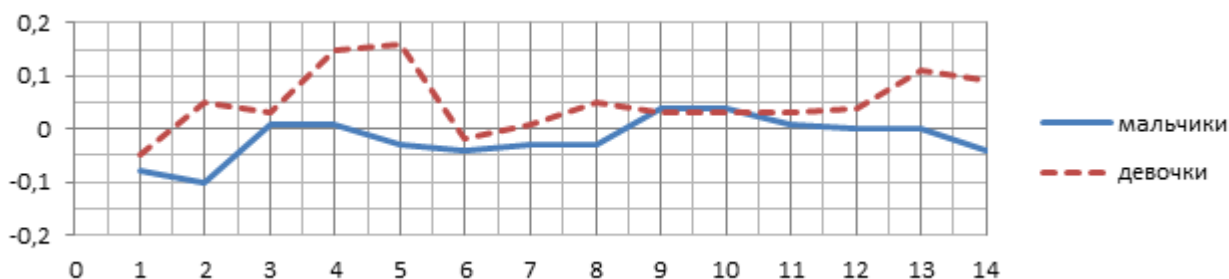
Известно, что теплопродукция у детей в раннем постнатальном периоде не связана с характерными, как у взрослого организма, мышечным термогенезом, поскольку мышцы в этом возрасте имеют слабо развитый митохондриальный аппарат [3]. Вместе с тем показано, что в первый месяц жизни ребенок обладает высокой активностью так называемого «несократительного» термогенеза, который осуществляется за счет бурой жировой ткани (располагающейся в межлопаточной области и шее), обладающей высокими энергетическими возможностями [2, 7]. Судя по данным диаграммы 1, можно сказать, что у мальчиков активация теплопродукции бурого жира высокая, чем у девочек, что обеспечивает более высокую температуру на спине и проксимальных частей верхних конечностей. Нами исследованы право-левые (поперечные), продольные (краниокаудальные), а также сегментарные градиенты температуры кожи новорожденных. Результаты этих исследований представлены на диаграммах 2 и 3.

Диаграмма 2.



Право-левые градиенты температуры кожи на отдельных участках тела у новорожденных:

1-6 участки тела соответственно плечо, предплечье, кисть, бедро, голень, стопа. (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).



Глобальные и сегментарные градиенты температуры кожи тела у новорожденных:

1-14 соответственно (ГТ°С) 1- лоб-кисть; 2 - лоб-стопа; 3 - грудь-кисть; 4 - грудь-стопа; 5 - живот-стопа; 6 - шея-плечо; 7 - шея-предплечье; 8 - шея-кисть; 9 - плечо-предплечье; 10 - плечо-кисть; 11 - предплечье-кисть; 12 - бедро-голень; 13 - бедро-стопа; 14 - голень-стопа. - ($p < 0,05-0,01$)

Как видно из данных этих диаграмм, у детей в первые дни постнатальной жизни право-левые поперечные «положительные» градиенты температуры кожи (по $-0,4-0,7$ °С) не сформированы. У мальчиков в области плеча, предплечья, бедра голени и стопы температура кожи слева более высокая, и от того этот градиент отрицателен на всех участках тела ($p < 0,05-0,01$). У девочек прослеживается то, что правая сторона нижних конечностей «теплее» ($0,3-0,32$ °С), чем у мальчиков в области бедра и голени ($p < 0,05-0,01$).

Обсуждение. Изучение продольных (кранио-каудальных) градиентов температуры кожи (диаграммы 2 и 3) показали, что у девочек и мальчиков кисть «теплее», чем лоб ($p < 0,05$, $p < 0,01$). У последних стопа также теплее, чем лоб ($p < 0,01$). По-видимому, данный факт можно рассматривать как следствие определенных условий взаимодействия открытых и закрытых участков тела с окружающей средой в первые дни жизни ребенка. Остальные участки тела - верхняя часть туловища (грудь) «теплее», чем верхние и нижние конечности ($p < 0,05$). Однако, температура стопы у мальчиков оказалась выше ($p < 0,05$),

чем температура кожи живота. Как видно из данных диаграммы 3, проксимальные части верхних и нижних конечностей «теплее», чем дистальные ($p > 0,05-0,01$). Эта закономерность у мальчиков несколько нарушена из-за более высокой температуры кожи в области кисти и стопы ($p < 0,05$), чем у девочек.

Известно, что при средневысшей температуре кожи (СВТК) более 33°C, начинают сглаживаться продольные градиенты температуры кожи, а с момента достижения СВТК 34°C начинается повышение температуры внутренних органов. Наш анализ некоторых показателей теплообмена у обследованных новорожденных выявил довольно высокие значения СВТК и средней температуры тела (СТТ) ($p < 0,001$, $p < 0,05$): СВТК - 33,2 - 33,6°C, СТТ - 36,2°C. По-видимому, более высокие значения СВТК и СТТ в нашем случае связаны с более высокой температурой окружающей среды (20-24°C), с некоторым обезвоживанием (perspiration insensibly) организма новорожденных (физиологическая убыль веса).

По уровню СВТК обследованные новорожденные не отличались в зависимости от пола ($p > 0,05$), а СТТ была высокой у мальчиков ($p < 0,001$), чем у девочек. У мальчиков, в связи с высоким значением СТТ, увеличен внутренний градиент температуры воздуха и кожи (ГТВ-ТК, $p < 0,001$) и внешний градиент температуры кожи и воздуха (ГТК-ТВ, $p < 0,001$), что привело к увеличению термического индекса ($p < 0,001$). Последний в зарубежной литературе именуется термическим индексом кровообращения (Thermal circulation index) и отражает соотношение физической (внешней) и физиологической (внутренней) температуры внутренних органов. Показано, что при низкой температуре окружающей среды термический индекс (ТИ) увеличивается, что приводит к усилению отдачи тепла во внешнюю среду, а последняя, в свою очередь, является стимулирующим фактором в активации центра теплопродукции в преоптической области гипоталамуса [4].

Очевидно, для новорожденных температура воздуха (20-24°C) в первые постнатальные дни жизни оказывает аналогичный эффект в силу разницы температуры воздуха и утробной жизни, итогом которого явилось увеличение теплопродукции за единицу времени (сутки, час). Было выявлено, что теплопродукция у мальчиков за единицу времени увеличена ($p < 0,001$, $p < 0,001$) по сравнению с девочками, что, видимо, обеспечивает более быстрый темп в росте и развитии в первый месяц жизни. Эти данные необходимо подтвердить или опровергнуть при динамическом наблюдении за детьми в течение длительного времени.

Выводы: 1. Рождающиеся с нормальными основными антропометрическими данными новорожденные не однородны по зрелости и температурным градиентам в сравнении по полу. 2. Новорожденные уже к моменту рождения имеют некоторые фенотипические особенности по показателям физического развития и терморегуляции в зависимости их пола, что, по-видимому, является значимым для последующего постнатального развития и наращивания темпов роста.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боброва В. И., Никифоров С. Н., Шевченко Л. А. Терморегуляция организ-

ма человека: норма и патология //Український неврологічний журнал. – 2018. – №. 3-4. – С. 17-25. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21C OM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file name=PDF/UNJ_2018_3-4_5.pdf

2. Бурцева Т. Е. и др. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов генов несократительного термогенеза UCP1 (RS1800592), UCP2 (RS659366) И UCP3 (RS2075577) //Эхо арктической Одиссеи: судьбы этнических культур в исследованиях ученых-североведов. – 2019. – С. 108-113. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42546129>

3. Гайворонский И. В. и др. Параспинальные структуры терморегуляции // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – №. 2. – С. 241-245. <https://scholar.archive.org/work/owuomtwn2bgx5jvmfl3egazcki/access/wayback/https://journals.eco-vector.com/1682-7392/article/download/50080/33662>

4. Казаков В. Н., Андреева В. Ф. Центральные механизмы терморегуляции //Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 27. – №. 2. – С. 5-24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36461603>

5. Каххаров З.А. Саттибаев И.И. Антропометрические показатели физического развития детей Андизжанской области.//Медицина и фармакология, электронный научный журнал.- 2019-№9 (54). <https://cyberleninka.ru/article/n/antropometricheskie-pokazateli-fizicheskogo-razvitiya-u-detey-v-andizhanskoy-oblasti>.

6. Кахаров З.А., Абдурахимов А.Х. Сравнительная оценка темпы роста физического развития детей младшего школьного возраста // re-health journal.- №4.- `2019.- С. 13-19. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-tempy-rosta-fizicheskogo-razvitiya-detey-mladshhego-shkolnogo-vozrasta>

7. Костромина А. Г. Особенности метаболизма бурой жировой ткани. – 2017. <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/16230/p178.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

8. Косолапова Д. Д., Ханнанова-Фахрутдинова Л. Р. Процессы теплообмена в проектировании одежды для детей ясельной возрастной группы //Новые технологии и материалы легкой промышленности. – 2019. – С. 213-219. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41271643>

9. Могутова И. Н. Проблемы терморегуляции в одежде для детей дошкольного возраста и пути ее решения //Молодежь, наука, творчество-2020. – 2020. – С. 167-171. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43144019>

10. Мухитдинова Х. Н. Динамика терморегуляции в остром периоде тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы у детей. – 2021. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46698806>

11. Pereira C. B. et al. Thermoregulation in premature infants: A mathematical model //Journal of thermal biology. – 2016. – Т. 62. – С. 159-169. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306456516300286>

Article

ORGANIZATION OF MEDICAL SUPPORT OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN MODERN CONDITIONS AS A FACTOR DETERMINING THE STATE OF HEALTH OF SCHOOL-AGE CHILDREN

Abdumukhtarova Madinabonu Zafarovna

Andijan State Medical Institute, doctoral student of the Department of Pediatrics.

OPEN ACCESS

IJSP

Academic Editor: Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical
Institute

Received: 26 April 2022

Accepted: 30 April 2022

Published: 10 May 2022

Publisher's Note: IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annotation: A significant impact on the health of children is provided by training in educational institutions, which coincides with a period of intensive growth and development of the child's body. Systematic and long-term exposure to school environment factors accumulates and leads to various health disorders. The degree of influence of school factors also depends on the initial state of health of the child. The development and intensification of school education has exacerbated the problem of maintaining the health of students. Among children who begin regular education, the prevalence of borderline health disorders increases with the formation of chronic pathology in the future, therefore, the search for methods of early prenatal diagnosis and prevention of diseases is especially relevant. In this regard, the World Health Organization defines one of the priority areas to support the health, safety and well-being of children and adolescents. Quality standards have been developed for school health services, which should ensure the improvement of the health of young people in all educational institutions. Despite the recognition that the tasks of preserving and strengthening the health of modern schoolchildren can and should be solved directly in an educational institution, universal and effective forms of organizing the educational process have not yet been found, the issue of optimizing motor activity and nutrition of students has not been resolved. Actual development of new conceptual provisions for the organization of prevention using a systematic approach, changing the role of the doctor as the organizer of school health care and evidence-based integration of the teacher into the system for preventing developmental disorders and the health status of school-age children.

Key words: children's health status, prenatal diagnostics, children's well-being, students' nutrition.

Известно, что здоровье детей тесно связано с организацией медицинской помощи детям и, в первую очередь, с амбулаторно-поликлинической службой. Именно в ней 80 % населения начинают и заканчивают своё лечение и здесь сосредоточена вся профилактическая и реабилитационная работа. В начале 80-х годов прошлого столетия в мире началось движение за первичную медико-социальную помощь, которое было направлено преимущественно, на соблюдение принципов социальной справедливости и улучшения доступа к медицинской помощи. Часть этого движения содержало программы охраны здоровья матери и ребёнка. А в начале 90-х годов стала активно внедрять «окружная модель» здравоохранения: главное место в этой системе занимал «медико- санитарный центр», выполняющий эквивалентные функции семейного врача или врача общей практики. С точки зрения многих специалистов в области здравоохранения, этот механизм был единственным, адекватно реагирующим на спрос населения в отношении услуг медико-санитарной помощи. Второй частью этой системы являлись больницы, оказывающие вторичную медицинскую помощь. Однако, в связи с недостаточным финансированием, такая система здравоохранения была внедрена

только в некоторых странах, и к 2000 – м годам стало ясно, что она не имеет альтернатив в отношении реальной комплексной помощи, в том числе детскому населению [1; 2]. В период недостаточного финансирования сектора здравоохранения для решения неотложных проблем в системе медико-санитарной помощи внимание было обращено на «вертикальные» одноцелевые программы. Наиболее заметной иллюстрацией является инициатива Детского фонда Организации Объединённых Наций (ЮНИСЕФ) «Революция выживания детей», в рамках которой проводились мероприятия, в том числе направленные на мониторинг роста детей, иммунизацию и профилактику острых респираторных заболеваний [3]. В период с 2006 по 2015 годы в США, дополнительно потрачено на эти цели 52,4 млрд. долларов. В докладе «О состоянии здравоохранения в мире» (2013 г.) было указано, что стремление к обеспечению всеобщего охвата медицинскими услугами является мощным механизмом для повышения уровня здоровья и благополучия, а также для дальнейшего развития человеческого потенциала. Одним из недостатков оказания медицинской помощи в мире является неправильно расходуемые средства, когда выделяемые ресурсы концентрируются вокруг дорогостоящих медицинских услуг и при этом игнорируются потенциальные возможности первичной профилактики и пропаганды здорового образа жизни, которые могут путём предупреждения почти на 70 % сократить заболеваемость [4; 5]. Одна из целей реформы первичной медико-санитарной помощи - сделать медицинскую помощь результативной, с последовательным и продуманным подходом к решению проблем пациентов, непрерывной, эффективной, когда речь идёт о лечении хронических заболеваний, заботе о репродуктивном и психическом здоровье и обеспечении здорового роста детей. Бригада врачей, работающих в первичном звене медицинской помощи должна расширить портфель предлагаемой помощи, разрабатывая мероприятия и программы, направленные на повышение результативности, которыми в других случаях они могли бы пренебречь. Это приводит к необходимости инвестиций в профилактические и оздоровительные мероприятия, а также охвату областей, которым обычно не уделяется внимания, например, здравоохранение в школе [6; 7; 9]. Анализ ситуации в мире показал, что для решения мировых проблем здравоохранения необходимы научные исследования, которые могли бы ответить на вопросы: как выбрать нужные в каждом случае виды медобслуживания, как улучшить охват услугами и финансовые гарантии и, следовательно, как обеспечить защиту и повышение уровня здоровья и благополучия. В конечном итоге необходимо добиться гарантий того, что у всех людей появляется возможность пользоваться медико-санитарной помощью, в которой они нуждаются, включая услуги по профилактике, укреплению здоровья, лечению, реабилитации и оказанию паллиативной помощи, без риска разорения или обнищания в настоящее время и в будущем [10]. Учитывая имеющиеся проблемы в организации медицинской помощи населению, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), продолжает поиск наиболее эффективных способов её организации [11]. Россия имеет уникальную и единственную в мире территориальную систему организации медицинской помощи, внедрением аналогов которой ВОЗ признаётся целесообразным. Как и во

всём мире, она имеет ряд проблем. В частности, анализ организации и работы амбулаторно-поликлинической службы РФ, показывает недостаточную укомплектованность врачебными и медсестринскими кадрами, постоянно возрастающую нагрузку и материально-экономические проблемы [12; 13; 15], приводящие к снижению качества оказания медицинской помощи. В настоящее время приняты меры к поддержке приоритета участковой службы в стране, её модернизации [16]. Осуществляется комплекс мер на законодательном уровне для решения ряда кадровых проблем первичного здравоохранения, постоянной переподготовки кадров в рамках непрерывного медицинского образования, подготовки высококвалифицированных кадров через ординатуру [16] с направлением выпускников на территории, откуда они были направлены на учёбу. Это тем более актуально, что новые медико-социальные потребности детей, семьи диктуют необходимость оптимизации организационных форм деятельности первичного звена педиатрической службы. Помимо традиционных форм работы предупредительного характера на участкового педиатра возлагается целый ряд достаточно новых задач (создание кабинетов медикосоциальной помощи - профилактика и раннее выявление потребления психоактивных веществ, гигиеническое и половое воспитание, ориентации на здоровый образ жизни, подготовка к семейной жизни, сохранение репродуктивного здоровья) [17, 18]. По мнению автора, Орел В.И. (2018 г.), для молодёжи необходимо разработать специальные программы по сохранению здоровья в сотрудничестве с социальными, информационными и другими смежными секторами, так как в РФ имеются несоответствия между декларативностью превентивных мер и их реализацией на практике. Им же приводятся данные, что на сегодняшний день руководители педиатрической службы и врачи педиатры оценивают роль средств массовой информации (СМИ) в формировании мировоззрения, физического и психического здоровья детей и подростков как резко отрицательную и отрицательную в 88,4 %. Порядок оказания первичной медико-санитарной помощи для детей школьного возраста включает диспансеризацию здоровых и больных детей, динамическое наблюдение за ростом и развитием детей, проведение профилактических мероприятий по предупреждению заболеваемости, проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий. Все эти направления работы реализует медицинский персонал образовательных организаций. На важность и необходимость охраны здоровья детей школьного возраста, указывают ряд документов российского и международного уровня [19; 20; 21], из которых следует, что охрана здоровья школьников должна иметь самый высокий политический приоритет, должна быть организована без препятствий и основываться на научных исследованиях. По данным ВОЗ, созданные в Европе, службы по охране здоровья: способствуют улучшению здоровья, содействуют эффективной работе образовательных программ, осуществляют заботу о детях, нуждающихся в оздоровлении [22; 23]. Кроме того, школы – идеальное место для проведения программ по охране здоровья детей, представляют собой уникальную площадку для формирования здорового образа жизни. Школы обеспечивают самый эффективный охват профилактическими мероприятиями детей именно тогда, когда на них возможно воздействие в наи-

большой степени [24]. В отличие от участкового врача - школьный врач ежедневно контактирует с детьми, имеет возможность их регулярно наблюдать и целенаправленно проводить оздоровительные и превентивные лечебно-коррекционные мероприятия, на индивидуальном и групповом уровнях. Массовость и длительное пребывание ребёнка в образовательной организации создаёт условия тесного взаимодействия медицинского персонала с педагогом, психологом, родителями, участковым врачом, специалистами поликлиник [25]. Приоритетные области здравоохранения, которыми должны заниматься службы охраны здоровья школьников: питание и личная гигиена, физическая активность, табакокурение, сексуальное поведение, половое развитие, психическое здоровье, предупреждение травматизма, употребления алкоголя, наркотиков, антисоциального поведения - те направления, важность которых подчёркивается в большом количестве научных работ [26; 27; 29]. Так же, именно в школе, ВОЗ рекомендует проведение ряда скрининговых мероприятий: обязательный стоматологический, ортопедический, скрининг среди учащихся, отстающих при обучении - на выявление проблем со слухом, среди учащихся - подростков - скрининг на туберкулёз и хламидиоз [30]. Согласно действующим нормативным документам функциональные обязанности школьного врача, в том числе, включают контроль за санитарно-гигиеническими условиями обучения, оказание методической помощи в организации учебно-воспитательного процесса, контроль и оценка эффективности физического воспитания, трудовое обучение и профориентация учащихся, гигиеническое воспитание, планирование и анализ вакцинации, проведение мероприятий по обеспечению адаптации в образовательном учреждении, проведение медицинских осмотров и проведение назначенных оздоровительных мероприятий, то есть комплексное оздоровление детей и подростков, имеющих отклонения в состоянии здоровья [31; 32]. Несмотря на декларирование того, что основную часть функциональных обязанностей составляют профилактические направления работы, реально большая часть времени школьного врача затрачивается на оказание неотложной помощи детям в ОО, проведение вакцинации. Первоочередной задачей профилактических осмотров школьников является выявление детей с нарушением здоровья и своевременное направление их на дообследование, таким образом, медицинский персонал в большей степени ориентирован на нозологический принцип работы [33]. По результатам медицинского осмотра школьный врач-педиатр должен взять на диспансерное наблюдение не только детей 3-й, но и 2-й группы здоровья. Сегодня наблюдается отсутствие индивидуального подхода при назначении оздоровительных мероприятий и их недостаточная эффективность, которые связаны, в том числе, с отсутствием индикаторов оценки качества работы школьного медицинского персонала. Только сейчас разработаны и предлагаются к внедрению критерии качества оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях [34; 35]. Кроме того, по мнению учёных, медицинский персонал должен ставить задачу максимальной интеграции ребёнка в образовательный процесс с учётом его индивидуальных физических и психических свойств. Это задача, для решения которой необходимо взаимодействие между всеми членами ко-

манды школы – врачом, учителем, психологом, обмен информацией о проблемах ребёнка в той или иной сферах и об его индивидуальных свойствах с родителями [36]. Опыт показывает, что процесс первичной профилактики является успешным в случае комплексного и системного подхода, если он используется в образовательном учреждении: профилактическую работу ведут все его участники. Но на сегодняшний день технология такого взаимодействия проработана не полностью [37]. Модернизация образования подразумевает изменение всех его уровней. Первоочередные изменения необходимы в системе общего образования, в связи с чем, государством предусматривается организации инновационной деятельности школ, связанных, в том числе с содержанием, оптимизацией учебной, психологической, физической нагрузок учащихся. Успех инновационной деятельности школ зависит от кадрового ресурса, профессиональной готовности сопровождаемых к достижению новых целей и задач образования, а также эффективного управления качеством оказания образовательной услуги. В ходе реформирования образования на протяжении последних лет недостаточно внимания отводилось главному субъекту образовательного процесса - учащемуся, его гармоничному развитию [38]. Хотя известно, что педагогические усилия, направленные на формирование здоровья всегда рассматривались как важнейшие в работе выдающихся педагогов и лучших образовательных организаций [39]. Современная школа постепенно переключает своё внимание на проблемы здоровья учащихся, пытается реализовать в различные формы здоровьесберегающей деятельности, что нашло отражение в многочисленных научных исследованиях. И сегодня сложилось несколько направлений такой работы в школах: организация пятой оздоровительной четверти; активная физкультурно-оздоровительная деятельность; воспитание здорового образа жизни и обеспечивающие особый санитарно-гигиенический режим образовательного процесса и специфические условия для восстановления потенциала здоровья (санаторные школы). Интенсификация учебного процесса является насущной потребностью современного образования, направлена на поиск новых педагогических приёмов, позволяющих повысить познавательную активность, мотивацию обучения, самостоятельность, возможность ускоренного усвоения, формирование и развитие знаний, умений, навыков [40]. Современные отношения между образованием и здоровьем в сознании большинства родителей, врачей, педагогов, либо как альтернативные (либо хорошее образование, либо здоровье), в лучшем случае как дополнительные (хорошее образование и сохранённое здоровье) [40]. На самом деле, сохранение здоровья, его формирование возможно, в случае если здоровье рассматривается как категория педагогическая. Следует ставить и решать в образовании не столько задачу здоровьесбережения, сколько задачу здоровьестроения, то есть формирование и сохранения здоровья детей в их повседневной учебной - воспитательной жизни [41]. Есть мнение учёных, что педагоги не вполне готовы к инновационной деятельности в рамках новой концепции образования, успех которой зависит от кадрового ресурса. Необходимо профессиональное развитие руководителей и педагогов школ в изменении стиля их мышления, стимулирование профессиональной ак-

тивности, проявление творчества в педагогической деятельности и подготовка педагогов к инновационной деятельности [42]. В том числе, проблема неготовности к инновационной деятельности и к реализации задачи по сохранению здоровья школьников в процессе обучения может быть связана с профессиональной культурой педагога, то есть, с опытом профессиональной деятельности [43]. Поэтому для успешного воплощения принципов здоровьесбережения в ОО необходимы определённые изменения стереотипов профессионального опыта педагогов и возникновение потребности в реализации принципов здоровьесберегающей педагогики. Для организации здоровьесберегающей деятельности в ОО необходимо проектирование нового содержания профессионального медицинского и профессионально-педагогического образования для обеспечения кадрами. Одним из вариантов может быть медико-педагогическое образование-образование, основанное на интеграции медицинских, психолого-педагогических и других знаний, то есть подготовка педагога - валеолога [44]. Профессиональная подготовка такого специалиста должна осуществляться с учётом принципа, что здоровьесбережение - регулятор профессиональной и образовательной деятельности, включающих совокупность условий, составляющих и обеспечивающих образовательный процесс с позиции сохранения здоровья его субъектов, и носит интегрированный и дифференцированный характер из-за его общественной направленности [45]. Следует учитывать, что валеология ставит своей основной задачей не лечение больных, а сохранение нормального состояния отдельных систем и организма в целом в психофизиологическом плане. С учётом того, что в настоящее время только 10 – 15 % учащихся школ могут считаться здоровым, остальные имеют функциональные отклонения или хронические заболевания, разработка валеологических программ, организация и функционирование системы валеологического мониторинга целесообразно проводить со специалистами - медиками, занимающимися охраной здоровья детей и подростков [42]. Трудности при организации здоровьесберегающей деятельности в ОО может быть связана с тем, что значительная часть учителей осуществляет профессиональную деятельность в состоянии напряжения адаптационных механизмов или их срыва, многие из них не выделяют здоровье как приоритетную личностную ценность, не владеют методами самодиагностики и саморегуляции состояний, не обладают системой знаний о здоровье, комплексом навыков и технологий сохранения здоровья ученика и собственного здоровья [46]. Опрос учителей показал, что у них отсутствует научно-обоснованное понимание сущности здорового образа жизни, они не ставят своё здоровье в зависимость от занятий физической культурой, закаливания, отдыха на природе, что указывает на дефицит культуры здоровья самих педагогов [46]. Отсюда следует, что преобразование учебно-воспитательного процесса в направлении созидания здоровья обучающихся влечёт за собой и дополнительные требования к педагогическому коллективу. Учитывая, что отношение к здоровью субъектов педагогического процесса имеет большое значение, подготовка личности педагога к здоровьесберегающей деятельности должна начинаться на этапе педагогического вуза. И это должен быть многоплановый процесс, направленный

ный на формирование ценностного отношения к собственному здоровью и здоровью школьника, осознания личной ответственности, за здоровье обучающегося. В существующей системе профессиональной переподготовки и повышения квалификации необходимо для работников образования изменить стандарты подготовки с ориентацией на здоровьесберегающие технологии, необходимость сокращения педагогических факторов влияющих на здоровье школьников [47]. Многие исследователи выделяют и подчёркивают открытость образовательной системы [48], в которой происходит постоянный обмен информацией не только между управляющей и управляемой подсистемами, но и с окружающей её социальной средой, для которой она лишь небольшая подсистема. Поэтому с точки зрения открытости ОО важным является взаимодействие школы и семьи в формировании здоровья учащихся, которое должно иметь синергический и когерентный характер: две актуальные проблемы - проблема привлечения родителей к сотрудничеству со школой, преодоление конфронтации и противоречий между ними и проблема массовой профилактической и психокоррекционной работы становятся взаимосвязанными и взаимообусловленными. Общеобразовательная школа как часть микросоциума является наиболее благоприятным местом для воздействия на процесс формирования соматического и психического здоровья детей и подростков, это становится возможным благодаря внедрению и интеграции программ профилактики и оздоровления в образовательный процесс в результате совместной деятельности администрации школы, педагогов медицинского персонала с привлечением учащихся и их родителей.

Таким образом, анализ разноплановой литературы показал, что изучены не все аспекты адаптации детей к процессу регулярного обучения в школе. Имеются противоречивые данные о состоянии здоровья и физическом развитии детей различного школьного возраста, вследствие региональных особенностей, стандартов и методик исследования. Требуют детального изучения показатели состояния здоровья и физического развития школьников, а также факторы, влияющие на их формирование. До настоящего времени не предложена современная систематизация школьно-обусловленных отклонений состояния здоровья. Не разработаны положения эффективного взаимодействия медицинских и педагогических работников по профилактике и выявлению нарушений развития и состояния здоровья школьников.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов, А.А. Охрана здоровья детей в системе государственной политики / А.А.Баранов, Т.В.Яковлева, Ю.Е.Лапин // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2011. - № 6. - С. 8 - 12. [Baranov, A.A. Protection of children's health in the system of state policy / A.A. Baranov, T.V. Yakovleva, Yu.E. Lapin // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2011. - No. 6. - S. 8 - 12.]
2. Кучма, В.Р. Достижения и перспективы научных исследований по гигиене и охране здоровья детей и подростков в 2015 году / В.Р.Кучма, Л.М.Сухарева, М.А. Поленова // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья и здоровья. – 2017. - №1. – С.4–11. [Kuchma, V.R. Achievements and prospects of scientific research on hygiene and

- health protection of children and adolescents in 2015 / V.R. Kuchma, L.M. Sukhareva, M.A. Polenova // Questions of school and university medicine and health and health. - 2017. - No. 1. – P.4–11.]
3. ВОЗ. ЮНИСЕФ. Гуманитарная акция для детей 2019 (обзор) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://unicef.org/media/48796/file/Humanitarian-action-overview-cover-eng>. [WHO. UNICEF. Humanitarian action for children 2019 (review) [Electronic resource]. Access mode: <http://unicef.org/media/48796/file/Humanitarian-action-overview-cover-eng>.]
4. Murthy, S. Global health care of the critically ill in low-resource settings.? /S. Murthy, N. K. Adhikari // Ann Am Thorac Soc. - 2013. -Oct., Vol. 10(5). - P. 509 - 513.
5. The world health report 2013: research for universal health coverage. Copenhagen. - 2013. - 206 p.
6. Школьная медицина: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений / О.П.Ковтун, Е.В.Ануфриева, Н.В.Ножкина [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2018. - Т. 15. - №1. - С. 136-145. [School medicine: analysis of achieved results and search for new solutions / O.P. Kovtun, E.V. Anufrieva, N.V. Nozhkina [and others] // Bulletin of the Ural medical academic science. - 2018. - V. 15. - No. 1. - S. 136-145.]
7. Шлыкова, Д.В. Проблемы школьной адаптации детей / Д.В.Шлыкова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки. - 2015.- № 4 (40). - С. 111 - 121. [Shlykova, D.V. Problems of school adaptation of children / D.V. Shlykova // Bulletin of the Nizhny Novgorod University. N.I. Lobachevsky. Series: Social Sciences. - 2015.- No. 4 (40). - S. 111 - 121.]
8. Кучма, В.Р. Медико-профилактические основы безопасной жизнедеятельности детей в гиперинформационном обществе / В.Р.Кучма, Л.М.Сухарева, П.И.Храмцов //Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20. - № 3. - С. 161 – 165. [Kuchma, V.R. Medical and preventive foundations for the safe life of children in a hyper-information society / V.R. Kuchma, L.M. Sukhareva, P.I. Khramtsov // Russian Pediatric Journal. - 2017. - Т. 20. - No. 3. - S. 161 - 165.]
9. Кучма, В.Р. Медицинское обеспечение детей в образовательных учреждениях – основа профилактики заболеваний и охраны здоровья детей и подростков в современных условиях / В.Р.Кучма // Российский педиатрический журнал. - 2012. - №3. - С. 42 – 46. [Kuchma, V.R. Medical support for children in educational institutions - the basis for the prevention of diseases and health protection of children and adolescents in modern conditions / V.R. Kuchma // Russian Pediatric Journal. - 2012. - No. 3. - S. 42 - 46.]
10. The world health report 2013: research for universal health coverage. Copenhagen. - 2013. - 206 p.
11. Школьная медицина: анализ достигнутых результатов и поиск новых решений / О.П.Ковтун, Е.В.Ануфриева, Н.В.Ножкина [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2018. - Т. 15. - №1. - С. 136-145. [School medicine: analysis of achieved results and search for new solutions / O.P. Kovtun, E.V. Anufrieva, N.V. Nozhkina [and others] // Bulletin of the Ural medical academic science. - 2018. - V. 15. - No. 1. - S. 136-145.]
12. Совершенствование форм работы городской медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях /А.А.Калининская, И.М. Сон, О.В. Обухова [и др.] // Вестник Авиценны.

- 2017. - Т. 19. - № 2. - С. 209-213. [Improving the forms of work of a city medical organization providing medical care in an outpatient setting / A.A. Kalininskaya, I.M. Son, O.V. Obukhova [and others] // Bulletin of Avicenna. - 2017. - Т. 19. - No. 2. - S. 209-213.]
13. Мохова, Т.Е. Кадровые проблемы здравоохранения (на примере ГБУЗ «Детская городская клиническая поликлиника №3 Министерства здравоохранения Хабаровского края») / Т.Е.Мохова // Ученые заметки ТОГУ. - 2015. - Т. 6. - № 4. - С. 300 – 303. [Mokhova, T.E. Personnel problems of healthcare (on the example of the Children's City Clinical Polyclinic No. 3 of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory) / T.E. Mokhova // Uchenye zametki TOGU. - 2015. - V. 6. - No. 4. - S. 300 - 303.]
14. Perrin, J.M. Innovative health care financing strategies for children and youth with special health care needs / J. M. Perrin// Pediatrics. - 2017. - May, Vol. 139 (Suppl 2). – P.585 - 588. 15. Romaine, M.A. Health care use and expenditures associated with access to the medical home for children and youth / M. A. Romaine, J. F. Bell, D. C. Grossman // Med Care.-2012.- Mar, Vol. 50(3). - P. 262 - 169.
16. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления / А.А.Баранов, В.Ю. Альбицкий // Казанский медицинский журнал. - 2018. - Т. 99. - № 4. - С. 698 - 705. [Baranov, A.A. The state of health of children in Russia, the priorities of its preservation and strengthening / A.A. Baranov, V.Yu. Albitsky // Kazan medical journal. - 2018. - Т. 99. - No. 4. - S. 698 - 705]
17. Организация медикосоциальной работы среди детского населения / В.И.Орел, А.В.Ким, В.М.Середа [и др.] // Педиатр. - 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 54 - 60. [Organization of medical and social work among the child population / V.I. Orel, A.V. Kim, V.M. Sereda [et al.] // Pediatrician. - 2018. - Т. 9. - No. 1. - S. 54 - 60]
18. Организация профилактических осмотров, как основа медицинского обеспечения обучающихся / В.И.Орел, А.В.Ким, О.М.Носырева [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. - 2018. - Т. 7. - № 1. - С. 243 - 244. [Organization of preventive examinations as the basis of medical support for students / V.I.Orel, A.V.Kim, O.M.Nosyreva [and others] // Children's medicine of the North-West. - 2018. - V. 7. - No. 1. - S. 243 - 244.]
19. Рагимова, О.А. Здоровье школьника: современные проблемы / О.А.Рагимова // В сборнике: Современное образование: научные подходы, опыт, проблемы, перспективы. Сборник статей XI Международной научнопрактической конференции «Артемовские чтения», посвященные 70-летию Победы в Великой Отечественной войне; под общей редакцией М.А.Родионова. - Пензенский государственный университет, 2015. - С. 164 - 166. [Ragimova, O.A. Schoolchildren's health: modern problems / OA Ragimova // In the collection: Modern education: scientific approaches, experience, problems, prospects. Collection of articles of the XI International Scientific and Practical Conference «Artemovskiy Readings», dedicated to the 70th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War; under the general editorship of M.A. Rodionov. - Penza State University, 2015. - P. 164 - 166.]
20. Федеральный закон об образовании в Российской Федерации № 273 от 29.12.2012 г, статья 41 «Охрана здоровья обучающихся» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/. [Federal Law on Education in the Russian Federation

No. 273 dated December 29, 2012, Article 41 "Health Protection of Students" [Electronic resource]. Access mode: [https://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/.](https://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_140174/)]

21. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosminzdrav.ru/documents>. [Federal Law of November 21, 2011 No. No. 323-FZ «On the fundamentals of the health of citizens in the Russian Federation» [Electronic resource]. Access mode: <https://rosminzdrav.ru/documents>]

22. Здоровьесберегающая деятельность школ стран Европы и Центральной Азии / В.Р.Кучма, М.А.Поленова, И.К.Рапопорт [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2018. - № 8 (305). - С. 55 - 58. [Health-saving activities of schools in Europe and Central Asia / V.R. Kuchma, M.A. Polenova, I.K. Rapoport [et al.] // Population health and habitat. - 2018. - No. 8 (305). - pp. 55 - 58]

23. Соколова, С.Б. Табакокурение среди современных подростков: новые тренды и пути снижения / С.Б.Соколова // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. – 2017. - №3. – С. 40 - 46.

[Sokolova, S.B. Tobacco smoking among modern adolescents: new trends and ways to reduce / S.B. Sokolova // Questions of school and university medicine and health. - 2017. - No. 3. - P. 40 - 46]

24. Криволапчук, И.А., Особенности функционального состояния школьников в начальный период адаптации к обучению [Текст] / И.А.Криволапчук, М.Б.Чернова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. - 2016.

- № 10-3. - С. 63 - 66 [Krivolapchuk, I.A., Features of the functional state of schoolchildren in the initial period of adaptation to learning [Text] / I.A. Krivolapchuk, M.B. Chernova // Actual problems of the humanities and natural sciences. - 2016. - No. 10-3. - S. 63 - 66]

25. Шлыкова, Д.В. Проблемы школьной адаптации детей / Д.В.Шлыкова // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки. - 2015.- № 4 (40). - С. 111 - 121. [Shlykova, D.V. Problems of school adaptation of children / D.V. Shlykova // Bulletin of the Nizhny Novgorod University. N.I. Lobachevsky. Series: Social Sciences. - 2015.- No. 4 (40). - pp. 111 - 121]

26. Джорухян, Е.А. Проблема школьной адаптации детей с комплексным нарушением развития / Е.А.Джорухян // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. - 2015. - № 4 (11). - С. 34 - 39. [Dzhorukhyan, E.A. The problem of school adaptation of children with complex developmental disorders / E.A. Dzhorukhyan // Personality in a changing world: health, adaptation, development. - 2015. - No. 4 (11). - S. 34 - 39.]

27. Дзарданова, Н.А. Формы профилактики наркомании у школьников в рамках образовательного процесса / Н.А.Дзарданова, О.Л.Нифонтова // Успехи современной науки и образования.- 2016.-Т. 3.- № 10.- С.106-108. []

28. Мокий, В.С. Классификация системных подходов - основа решения многофакторных проблем общества, науки и техники / В.С.Мокий, М.С.Мокий, Т.А.Лукьянова // Universum: общественные науки. - 2016. - № 12 (30). - С. 40 – 47. [Dzardanova, N.A. Forms of prevention of drug addiction among schoolchildren in the framework of the educational process / N.A. Dzardanova, O.L. Nifontova // Successes of modern science and education.- 2016.-Т. 3.- No. 10.-S.106-108. []

28. Mokiy, V.S. Classification of systemic approaches - the basis for solving

multifactorial problems of society, science and technology / V.S. Mokiy, M.S. Mokiy, T.A. Lukyanova // *Universum: social sciences*. - 2016. - No. 12 (30). - S. 40 - 47]

29. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарноэпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения, технологии деятельности / В.Р.Кучма, Л.М.Сухарева, И.К.Рапопорт [и др.] // *Гигиена и санитария*. - 2017. - Т. 96. - № 12.- С. 990 -995. [Population health of the child population, health risks and sanitary and epidemiological well-being of students: problems, solutions, technologies of activity / V.R. Kuchma, L.M. Sukhareva, I.K. - 2017. - Т. 96. - No. 12.- P. 990 -995.] 30.Body composition in children with chronic illness: accuracy of bedside assessment techniques / E. E. Martinez, C. D. Smallwood, N. L. Quinn [et al.] // *JPediatr*. - 2017. - Nov., Vol.190.- P. 56 - 62. doi: 10.1016/j.

31. Микерова, Г.Ж. Использование здоровьесберегающих технологий в семейном воспитании школьников / Г.Ж.Микерова, Е.П.Швец // *Современные наукоёмкие технологии*. – 2015. – Т.12. - №3. – С. 521 - 524. [Mikerova, G.Zh. The use of health-saving technologies in family education of schoolchildren / G.Zh.Mikerova, E.P. Shvets // *Modern science-intensive technologies*. - 2015. - Т.12. - No. 3. - S. 521 - 524]

32. Масная, Г.Е. Здоровьесберегающие технологии, как фактор сохранения здоровья школьника Текст / Г.Е.Масная, М.А.Рейкенцишко // *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. - 2017. - Т. 12. - № 1. - С.256 - 258. [Masnaya, G.E. Health-saving technologies as a factor in maintaining health schoolchildren's health [Text] / G.E. Masnaya, M.A. Reykentsishko // *Health is the basis of human human potential: problems and ways to solve them*. - 2017. - Т. 12. - No. 1. - S.256 - 258]

33. Приказ Минздрава РФ от 10.08.2017 N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/36434>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 10, 2017 N 514n «On the procedure for conducting preventive medical examinations of minors» [Electronic resource]. Access mode: <https://minjust.consultant.ru/documents/36434>.]

34. Соколова, С.Б. Табакокурение среди современных подростков: новые тренды и пути снижения / С.Б.Соколова // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. – 2017. - №3. – С. 40 - 46. [Sokolova, S.B. Tobacco smoking among modern adolescents: new trends and ways to reduce / S.B. Sokolova // *Questions of school and university medicine and health*. - 2017. - No. 3. - P. 40 - 46.]

35. Соколова, С.Б. Концепция оценки качества медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях/ С.Б.Соколова, В.Р.Кучма // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2016. - № 8. – С. 16 - 18. [Sokolova, S.B. The concept of assessing the quality of medical care for students in educational institutions / S.B. Sokolova, V.R. Kuchma // *Population health and habitat*. - 2016. - No. 8. - P. 16 - 18]

36. Храмцов П.И. Школьные проекты формирования единой профилактической среды на основе системной интеграции двигательной активности в образовательный процесс (научный обзор) / П.И.Храмцов // *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. - 2016.

- № 3. - С. 34 – 40. [Khramtsov P.I. School projects for the formation of a unified preventive environment based on the system integration of motor activity in the educational process (scientific review) / P.I. Khramtsov // Issues of school and university medicine and health. - 2016. - No. 3. - S. 34 - 40]
37. Шишова, А.В. Характеристика соотношений физического, интеллектуального развития, социальной адаптации и динамики здоровья школьников / А.В.Шишова, Л.А.Жданова, И.Н.Михайлова //Здоровье населения и среда обитания. - 2011. -№2(215). - С. 28 – 31. [Shishova, A.V. Characteristics of the correlations of physical, intellectual development, social adaptation and dynamics of schoolchildren's health / A.V. Shishova, L.A. Zhdanova, I.N. Mikhailova // Population health and habitat. - 2011. - No. 2 (215). - S. 28 - 31.]
38. Георгиева, Е.В. Основа деятельности по управлению современной школой / Е.В. Георгиева, Н.В. Кокоева // Новая наука: Современное состояние и пути развития. - 2016. - № 6-2. - С. 24 - 28. [Georgizova, E.V. Basis for the management of modern school / E.V. Georgizova, N.V. Kokoeva // New Science: Current State and Ways of Development. - 2016. - No. 6-2. - S. 24 - 28.]
39. Гозак, С.В. Способ оценки здоровья есберегающей функции организации учебного процесса в общеобразовательных школах / С.В.Гозак, Е.Т.Елизарова, А.Н.Парац // Здоровье и окружающая среда. - 2014. - Т. 2. - № 24. - С. 77 – 81. [Gozak, S.V. A method for assessing the health-saving function of the organization of the educational process in secondary schools / S.V. Gozak, E.T. Elizarova, A.N. Parats // Health and the environment. - 2014. - V. 2. - No. 24. - S. 77 - 81]
40. Романцов, М.Г. Здоровьесберегающее образование – стратегическая линия развития системы российского образования / М.Г.Романцов, Е.Л.Поднебесных // Проблемы педагогики. - 2016. - № 3 (14). - С. 38 - 44. [Romantsov, M.G. Health-saving education - a strategic line of development of the system of Russian education / M.G. Romantsov, E.L. Podnebesnykh // Problems of Pedagogy. - 2016. - No. 3 (14). - pp. 38 - 44]
41. Миронова, Н.И. Социальная педагогика как сфера практической деятельности: В сборнике: Психология и педагогика: актуальные проблемы и тенденции развития Материалы II международной научно-практической конференции (очно-заочной) / Н.И.Миронова, А.А.Пономарева; отв. редактор Е.В. Сахарова, 2016.- С. 261 - 264. [Mironova, N.I. Social pedagogy as a sphere of practical activity: In the collection: Psychology and Pedagogy: Actual Problems and Development Trends Materials of the II International Scientific and Practical Conference (part-time) / N.I. Mironova, A.A. Ponomareva; resp. editor E.V. Sakharova, 2016.- S. 261 - 264.]
42. Романцов, М.Г. Здоровьесберегающее образование – стратегическая линия развития системы российского образования / М.Г.Романцов, Е.Л.Поднебесных // Проблемы педагогики. - 2016. - № 3 (14). - С. 38 - 44. [Romantsov, M.G. Health-saving education - a strategic line of development of the system of Russian education / M.G. Romantsov, E.L. Podnebesnykh // Problems of Pedagogy. - 2016. - No. 3 (14). - S. 38 - 44]
43. Сотникова, Ю.В. Здоровьесберегающие образовательные технологии / Ю.В.Сотникова, А.А.Попова // Педагогическое мастерство и педагогические технологии. - 2016. - № 2 (8). - С. 147 - 148. [Sotnikova, Yu.V. Health-saving educational technologies / Yu.V. Sotnikova, A.A. Popova // Pedagogical mastery and pedagogical technologies. - 2016. - No. 2 (8). - S. 147 - 148.]

44. Миронова, Н.И. Социальная педагогика как сфера практической деятельности: В сборнике: Психология и педагогика: актуальные проблемы и тенденции развития Материалы II международной научно-практической конференции (очно-заочной) / Н.И.Миронова, А.А.Пономарева; отв. редактор Е.В. Сахарова, 2016.- С. 261 - 264. [Mironova, N.I. Social pedagogy as a sphere of practical activity: In the collection: Psychology and Pedagogy: Actual Problems and Development Trends Materials of the II International Scientific and Practical Conference (part-time) / N.I. Mironova, A.A. Ponomareva; resp. editor E.V. Sakharova, 2016.- S. 261 - 264.]
45. Сотникова, Ю.В. Здоровьесберегательные образовательные технологии / Ю.В.Сотникова, А.А.Попова // Педагогическое мастерство и педагогические технологии. - 2016. - № 2 (8). - С. 147 - 148. [Sotnikova, Yu.V. Health-saving educational technologies / Yu.V. Sotnikova, A.A. Popova // Pedagogical mastery and pedagogical technologies. - 2016. - No. 2 (8). - S. 147 - 148]
46. Кокаева, И.Ю. Роль учителя в охране здоровья младших школьников и организации профилактической работы/ И.Ю.Кокаева // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т. 18. - № 12. - С. 64 - 67. [Kokaeva, I.Yu. The role of the teacher in protecting the health of younger schoolchildren and organizing preventive work / I.Yu. Kokaeva // Electronic scientific and educational bulletin Health and education in the XXI century. - 2016. - T. 18. - No. 12. - S. 64 - 67]
47. Маджуга, А.Г. Педагогическая концепция здоровье создающей функции образования: автореф. дис...докт. пед. наук. 13.00.01 / Маджуга Анатолий Геннадьевич.- Владимир: ГОУ ВПО «СГПА им.З. Биисшевой», Стерлитамаг, 2011. – 26 с. [Majuga, A.G. Pedagogical conception of the health-creating function of education: Ph.D. dis...doc. ped. Sciences. 13.00.01 / Madjuga Anatoly Gennadievich. - Vladimir: State Educational Institution of Higher Professional Education "SGPA im. Biisheva", Sterlitamag, 2011. – 26 p.]
48. Поташник, М.М. Управление современной школой (в вопросах и ответах): пособие для руководителей ОУ и органов образования / М.М.Поташник, А.М.Моисеев.- Новая школа, 2014. – 352 с. [Potashnik, M.M. Management of a modern school (in questions and answers): a guide for heads of educational institutions and educational authorities / M.M. Potashnik, A.M. Moiseev. - New school, 2014. - 352 p.]

COMBINED GENETIC DISORDERS IN PATIENTS WITH COAGULOPATHY

Makhmudova A.D.¹, Berger I.V.², Madasheva O.G.³, Ulugova Sh.T.⁴

OPEN ACCESS

IJSP

1. Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for the Scientific Department of the RSNPMC of Hematology.

2. Doctor of Philosophy (PhD) of Medical Sciences, Deputy Chief Physician at the Republican Scientific and Practical Medical Center for Hematology (RNPМCH) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. **ORCID**.

3. Doctoral student at the Republican Scientific and Practical Medical Center for Hematology (RNPМCH) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

4. Doctor of the higher category, doctoral student at the Republican Scientific and Practical Medical Center for Hematology (RNPМCH) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, **ORCID**

Abstract. The article presents the available literature data on combined pathologies with hereditary coagulopathy and includes our own statistical calculations and 4 clinical cases of a combination of Hemophilia A, von Willebrand disease with hard palate defects, the genetic locus of which is located in the immediate vicinity of the F8 gene. Mutations and changes in the protein structure of the F8 gene can lead to the development of both sporadic forms of hemophilia and occur in patients with a hereditary predisposition. Research methods: coagulological, examination and questionnaire data. Conclusion: it is necessary to widely introduce methods of molecular genetic research and prenatal diagnostics in Uzbekistan.

Academic Editor: Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical Institute

Key words: F8 gene, Hemophilia A, von Willebrand disease, hereditary pathologies, chromosomal disorders, cleft palate, color blindness.

Received: 20 May 2022

Accepted: 27 May 2022

Published: 31 May 2022

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction. The X chromosome contains 867 identified genes; most of these genes are responsible for the development of tissues such as bones, nerves, blood, liver, kidneys, retina, ears, ear, heart, skin, and teeth. There are at least 533 disorders due to the involvement of genes on the X chromosome. A «trait» or «disorder» defined by a gene on the X chromosome demonstrates X-linked inheritance [1].

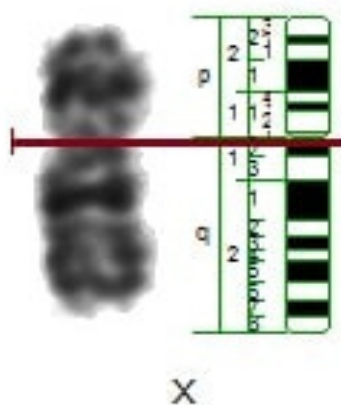
The normal human karyotype includes 22 autosomes and 2 sex chromosomes (XX for women and XY for men). Figure 1 shows a photo of a male karyotype obtained in the laboratory of molecular genetics and cytogenetics on a direct light fluorescent microscope Axio Scope.A1 (Zeiss, Germany) at the RSNPMC of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

It is known that the F8 and F9 genes located on the X chromosome at the Xq28 and Xq27 loci are responsible for the formation of blood coagulation factors VIII and IX [2,8,9]. Changing genes in these locations leads to the development of such pathologies as Hemophilia A, Hemophilia B and von Willebrand disease.

Figure 2 shows a map of the X chromosome and loci responsible for the development of sex-related hereditary diseases, in particular hemophilia A, hemophilia B, and von Willebrand disease. In these regions of the gene, many different mutations can occur, which also lead to the development of such diseases as hemolytic anemia, adrenoleukodystrophy, blinding with bright colors, etc. [1].



Rice. 1 Chromosome set of a healthy person, male karyotype, normal (46, XY). The photo was taken in the Laboratory of Molecular Cytogenetics of the Republican Scientific and Practical Center for Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Ph.D. Assesorova Yu.Yu.



Rice. 2 X-chromosome with an ideogram. Location of the F8 and F genes 9. The arrows mark the Xq28 and Xq2 loci responsible for the development of hemophilia A and B. P is the short arm, q is the long arm. Dark and light stripes are segments conditionally taken as a gene. Photo taken by Ph.D. Assesorova Yu.Yu. in the laboratory of molecular cytogenetics of the SRCPM of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

27 exons contains the F8 gene and encodes two alternative transcripts. The first option contains instructions for making the large glycoprotein isoform A, the β -globulin (antihemophilic globulin) protein, which is called coagulation factor VIII. The second transcript encodes a small protein (isoform B), which mainly consists of the phospholipid-binding domain of factor VIIIa and is required for coagulant activity [1,8].

The F8 gene can be called by its content as a “gene within a gene”, since an RNA gene (MIR1184-1) and two pseudogenes (EEF1A1P31, LOC100419792) are nested in its structure, and 2 protein-coding genes (F8A1) are located on the opposite positive strand, H2AB1) and 2 recombination regions (LOC106146150, LOC106146143). Coagulation factor VIII is composed of multiple Cu-oxidase (CuRO) and FA58C domains. This protein circulates in the blood in an inactive form, which is associated with another molecule, von Willebrand factor [7].

Changes in these genes of factors VIII and IX, leading to the

development of pathology, can be represented by single nucleotide substitutions that change the reading frames, deletions of chromosome fragments containing these loci, inversions, and other genetic rearrangements [12]. Until recently, the genetic diagnosis of hemophilia, taking into account the subtype of the disease, was difficult due to the fact that the construction of this gene is extremely complex and rather voluminous, and also due to the wide range of potential mutations. An effective study of the genetic determinant of the disease has become possible due to the development of DNA sequencing techniques and the improvement of molecular cytogenetic equipment.

M.J. McGinniss et al. (USA, 1993) it was shown that 40% of patients with severe hemophilia A, who previously failed to identify any mutation during screening or sequencing, have inversions of the F8 gene. Patients have one of two major inversions—with a breakpoint in intron 22 or with a breakpoint in either of the two copies of the F8 gene (Inversion with a breakpoint in the distal portion of the F8 gene is the more common variant) [7]. These inversions explain why deletions and point mutations have not yet been found in such patients and why transcription of intron 22 and exon 23 is impossible [11].

Quite a few cases of a combination of congenital FVIII deficiency and color blindness are known in the world [12], since the segments responsible for color perception and hemophilia gene loci are quite close to each other. The OPN1LW, OPN1MW, and OPN1SW genes code for red, green, and blue-sensitive receptors. Mutations in the OPN1LW and OPN1MW genes lead to the development of red-green color blindness, and in the OPN1SW gene, blue-yellow color blindness. If a mutation simultaneously affects two genes, OPN1LW and OPN1MW, monochromasia develops [2].

Back in 1991, when working with data from the decoding of the human genome, a gene was found that is also located on the X chromosome and is responsible for the development of the “cleft palate” - an altered TBX22 gene [1].

Cleft palate is one of the most common congenital malformations and, according to different authors, occurs in 1 born baby per 1000, which is 0.1%, most of which are boys [6]. In some European regions (Denmark, Czech Republic) and the Russian Federation, these figures are an order of magnitude higher, and 1 child out of 600–700 babies is born with this defect, and half of them also have a defect in the form of a cleft lip [3]. Most often, the cleft palate is registered in infants born in Asia and North America, and is almost never found among the inhabitants of Africa [4].

The results of whole genome sequencing conducted in 2004 in Scandinavia from 574 families from 13 populations showed the relationship of different loci of chromosomes 1, 2, 4, 6, 14, 17 and 19 (IRF6, TGF- α , MSX1, T- β r1, FOXFE1, RTCH, ROR2, TGF- β 3, RARA, PVRL1) with the risk of developing non-syndromic congenital cleft lip with/without palate [5]. Some of the candidate genes in the development of facial cleft belong to the growth factor genes (TGF- α , TGF- β 3) and transcription factor genes (MSX1, IRF6, TBX22), some to the genes that control the synthesis of enzymes involved in the metabolism of xenobiotics (CYP1A1, GSTM1, NAT2) or folic acid (MTHFR), some of the genes regulate the body's immune responses (PVRL1, IRF6) [10]. Studies of IRF6 gene polymorphisms have also revealed associations with congenital cleft palate in many populations

[5].

Own data. In 2010, our research group created and is still maintaining an electronic national register of patients with hemophilia and other coagulopathies covering all regions of the Republic of Uzbekistan.

Research methods: coagulological, examination and questionnaire data.

According to our registry, by the end of 2021, 1987 patients with hereditary coagulopathy are registered. Analysis of the data showed that among all patients - 30% are sporadic cases of the onset of diseases. Since hemophilia is not always registered at the birth of a child, moderate and mild forms of the disease can be detected at the age of 3, we provide statistical data for 2019. According to the State Statistics Committee, 815.9 thousand newborns were born in the Republic of Uzbekistan in 2019. The number of registered patients born in 2019 was 16 patients with Hemophilia A, 5 patients with Hemophilia B and 29 children with von Willebrand disease. Thus, there are 6 children suffering from hemophilia per 100,000 newborns in Uzbekistan, while according to world statistics, this figure is 10:100,000 newborns. 50% of all cases reported each year are severe (i.e. less than 1% of clotting factors).

Among the patients of the Republic, children with Hemophilia A and von Willebrand disease with combined pathology in the form of a cleft palate (cleft palate) were identified. 2 patients diagnosed with hemophilia A and 2 patients with von Willebrand disease. Patients with hereditary coagulopathy and color blindness were not registered in the Republic of Uzbekistan.



Child, 11 months (2020). von Willebrand disease, factor VIIIa level of 3%, and complete cleft palate. Heredity is favored through the maternal line. Also in the family there are 2 more children with a mild severity of the disease, without pathology of the hard palate.



Child, 2021 Hemophilia A severe (factor VIII level - 1%), heredity is not traced. Complete cleft palate.



Child, 4 years old (2018). von Willebrand disease, factor VIIIa 7%, and partial cleft palate. Heredity is burdened, there are cases of the disease in male relatives on the maternal side.



Child, born in 2016 Hemophilia A factor VIII level - 3%, and complete cleft palate.

Heredity is burdened. The child underwent a successful operation and restoration of the defect. The operation was carried out under constant monitoring of hemostasis parameters and the corresponding administration of blood coagulation factor preparations.

The only treatment for such patients with congenital pathology of the palate is surgery with suturing the defect or installing an implant. For patients with a deficiency of blood coagulation factors, these operations should be carried out exclusively with the replacement of an adequate amount of blood coagulation drugs, at the rate of 50-60 mg / kg - at least 3 times a day. It is recommended to maintain the missing clotting factor at least 50% for a minimum of 14 days. Otherwise, the operation may be complicated by profuse bleeding, failure of the sutures and the development of other complications associated with the failure of the coagulation link of hemostasis.

With timely surgical intervention and defect plasty, this anomaly does not pose a danger to life. If the defect is not corrected in time, then numerous complications and inflammatory diseases of the nasopharynx develop.

Conclusion: The solution to this problem is the possibility of determining X-linked diseases before the birth of a child. For all regions of Uzbekistan and neighboring countries of the CIS, it is necessary to introduce mandatory molecular genetic testing for chromosomal pathologies for all couples entering into marriage and persons with a predisposition to hereditary diseases, as well as to actively introduce prenatal diagnostics. Prenatal diagnosis will allow, long before the moment of birth, to find out whether everything is in order with the health of the child or whether he has inherited any pathological abnormalities in the genetic material.

References:

1. Гороховский А.Н. Ген F8: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/F8>.
2. Масленников Д.Н. Дальтонизм: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2022. – URL: <https://www.genokarta.ru/disease/Daltonizm>.
3. Таалайбеков, Н. Т. Статистика рождаемости детей с врожденными пороками развития и использование современных технологий в реабилитации / Н. Т. Таалайбеков, А. М. Ешиев. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2016. — № 3 (107). — С. 310-312. — URL: <https://moluch.ru/archive/107/25592>
4. Chapel Hill// American Cleft Palate-Craniofacial Association. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. Revised edition, Nov 2009., NC. P. 1-34. https://acpa-cpf.org/wpcontent/uploads/2017/06/Parameters_Rev_2009_9_.pdf
5. Jugessur A., Shi M., Gjessing H.K., et al. Fetal genetic risk of isolated cleft lip only (CLO) versus isolated cleft lip and palate (CLP): A sub-phenotype analysis using two population-based studies of orofacial clefts in Scandinavia // Birth Defects Res A Clin. Mol. Teratol. - 2011. - V.91 (2). - P. 85-92.
6. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, Lupo PJ, Riehle-Colarusso T, Cho SJ, Aggarwal D, Kirby RS. Национальные популяционные оценки основных врожденных

дефектов, 2010–2014 гг. Исследование врожденных дефектов. 2019; 111(18): 1420-1435.

7. McGinniss M. J., Kazazian H. H., Hoyer L. W., Bi L., Inaba H., Antonarakis S. E. Spectrum of mutations in CRM-positive and CRM-reduced hemophilia A. *Genomics* 15: 392- 398, 1993. PMID: 8449505.

8. McVey J. H., Rallapalli P. M., Kembal-Cook G., et al. The European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Coagulation Factor Variant Databases: Important resources for haemostasis clinicians and researchers. *Haemophilia*. 2020; 26: 306– 313. PMID: 32166871

9. “Peyvandi F., Garagiola I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2019 Sep;25(5):738-746. doi: 10.1111/hae.13816. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31282050.

10. Nathwani A. C., Davidoff A. M., Tuddenham E. G. D. Advances in Gene Therapy for Hemophilia. *Hum Gene Ther*. 2017 Nov;28(11):1004-1012. doi: 10.1089/hum.2017.167. PMID: 28835123

11. Sherief, L.M., Gaber, O.A., Youssef, H.M. et al. Развитие ингибитора фактора VIII у пациентов с египетской гемофилией: играет ли роль мутация инверсии интрона 22. *Ital J. Pediatr* 46, 129 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00878-5>

12. Whittaker D L, D L Copeland, J B Graham. Linkage of color blindness to hemophilias A and B. *Am J Hum Genet* 1962 Jun;14(2):149-58. PMID: 14006651 PMCID: PMC1932287

Article

STUDYING THE PHARMACOKINETICS OF GENTAMYCIN IN RATS WITH LYMPHOTROPIC PRETRACHEAL AND INTRAMUSCULAR INTRODUCTION

Mamatov B.Yu.¹, Muminov B.E.², Kuziev O.A.³, Abdullaev A.S.⁴, Sobirov M.S.⁵, Ismailov O.A.⁶, Ergashev Kh.M.⁷, Khasanov Sh.N.⁸, Atahanova N.S.⁹

OPEN ACCESS

IJSP

1 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Candidate of medical sciences, professor of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

2 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Senior Lecturer Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

3 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

4 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

5 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Senior lecturer Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

6 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

7 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

8 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant Department of Anesthesiology - Resuscitation, pediatric anesthesiology – resuscitation. [ORCID](#)

9 Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant at the department of Propaedeutic of Internal Diseases. [ORCID](#)

Academic Editor: Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical Institute

Received: 15 May 2022

Accepted: 28 May 2022

Published: 31 May 2022

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Аннотация. The article is devoted to an experimental study of the pharmacokinetics of gentamicin in rats with lymphotropic pretracheal and intramuscular routes of administration. Data on the concentration of the antibiotic in the blood and tissues of the respiratory organs of rats in dynamics are given, it is shown that the method of lymphotropic pretracheal administration provides higher concentrations of the antibiotic in comparison with the intramuscular method. The high therapeutic efficiency of this method can be achieved due to the presence of connections between the lymphatic system, as well as organs and tissues. This circumstance allows you to deliver the drug to the affected organ directly. In addition, in the case of lymphotropic therapy in the focus, the optimal concentration of the drug is maintained for 24 hours. So there is no need for frequent administration of the drug (for example, with antibiotic therapy), you can reduce the course and daily doses of drugs. The drug, which is administered lymphotropically, is not able to have a toxic effect on the intestines, kidneys, liver, since only a tiny part of the drug enters the bloodstream.

Key words: gentamicin, method of lymphotropic pretracheal administration, intramuscular administration, concentration, focus, optimal concentration.

Introduction. The issues of prophylactic antibiotic therapy remain very relevant and far unresolved. Some authors point out the need for prophylactic antibiotic therapy when the risk of developing a purulent-septic process is high, S.M. Navashin and I.P. Fomina believe that prophylactic antibiotic therapy in surgery is indicated in the following cases: operations in obviously infected areas (on the gastrointestinal tract), general infection before surgery, weakening of the body's defenses.

The success of antibiotic therapy depends not only on the activity of the drugs and the sensitivity of microorganisms to them, but also on the duration of the preservation of the therapeutic concentration of antibiotics in the affected tissue and on the path of infection. First of all, this applies to the lymphatic system [1, 4, 9, 5]. Despite this, in the literature, there are

quite rare reports on the content of antibiotics in the lymphatic system of the organs of the chest cavity, and very few researchers pay attention to this issue [2, 6, 8]. This state of affairs has its own explanation, connected with the difficulties of obtaining lymph for research, not only in patients, but also in experimental animals.

Recommended in clinical practice schemes of intramuscular and intravenous antibiotic therapy [3,7] do not allow to create a sufficient and long-term concentration of the drug in the lymphatic system of the lungs [2, 10].

The question of the spread of antibiotics in lymph nodes regional in relation to the affected organ with traditional methods of administering antibiotics. There are only a few reports in the literature on this subject, although this issue is of fundamental importance due to the fact that it is the regional lymph nodes that are the first «biological filter» on the path of the spread of microbes and, under certain conditions, can themselves become a source of infection.

Among other reasons for the ineffectiveness of antibiotic therapy, the authors point to the erroneously chosen route of administration of drugs into the body, as well as their overdose, which leads to a general toxic and negative effect of antibiotics on individual organs and systems. Due to the decrease in the activity of antibiotics to achieve a therapeutic effect in recent years, many clinicians are forced to increase the doses of administered drugs to a critical level, which leads to an increase in undesirable side effects, such as allergic reactions, ranging from skin lesions to anaphylactic shock and occurring from 0,3 to 4,8%. The defeat of the central nervous system is noted in 1-10% of cases. Often there is toxic damage to internal organs: liver, kidneys, gastrointestinal tract - in 2.4% of cases, manifestations of «dysbacteriosis» and «superinfection» [8, 2]. The influence of large doses of antibiotics on the body's defenses by inhibiting immunogenesis has been proven [5].

Thus, summarizing the above literature data, we can assume that among the reasons for the insufficiently high efficiency of antibiotic therapy, the circumstance is important that with traditional methods of administering antibiotics, it is often not possible to achieve a therapeutic effect due to the limitation of the spread of drugs in the affected tissues and biological media of the body, in particular in the lymph. This causes the lack of sufficient contact between the antimicrobial drug and microorganisms, which leads to the emergence of antibiotic-resistant microbes and an increase in antigenic irritation from bacteria. It is also important that with the above methods of antibiotic therapy, the drug is quickly excreted from the body, which obliges frequent injections of antibiotics to maintain their therapeutic concentration in the blood, tissues and biological media. All this leads to the need to increase the doses of administered antibiotics and the frequency of injections, increasing the risk of side effects of antibiotic therapy.

According to a number of authors [5, 2], possible directions in the search for ways to increase the effectiveness of antibiotic therapy are to find ways to increase the concentration of antibiotics in affected tissues and environments, as well as to develop new routes of administration of drugs (endolymphatic, lymphotropic, regional, et c.), taking into account the laws spread of infection in the body.

The study of the lymphatic tracts of the lungs, liver, heart, appendix,

gallbladder in pathological conditions, carried out by the authors [3, 10], made it possible to identify compensatory changes in the lymphatic system common to all these organs, despite the fact that these organs are different, with point of view of blood circulation, systems. With inflammation of these organs, an active restructuring of the structure of the lymphatic tract occurs, the degree of which depends on the stage, form and activity of the pathological process. In the initial period of inflammation, there is a general, relatively uniform expansion of the lymphatic capillaries and vessels of all orders with a quantitative and qualitative increase in outgrowths on their walls. This leads to an increase in the capacity of the lymphatic system and the creation of conditions for the removal of an increased volume of lymph. Along with the functional reaction, a regenerative-compensatory morphological restructuring of the lymphatic system is always found, which manifests itself in the neoplasm of lymphatic vessels and capillaries, intercalary lymph nodes. New collector paths of lymph outflow appear in the form of separate, independent single, atypically located lymphatic vessels. In this case, the physiological flow of lymph from the organs to the thoracic duct may change and lymph flow occurs. The formation of lymphatic flow is important for understanding the mechanisms of endolymphatic antibiotic therapy. There are new collector ways of outflow of lymph in the form of separate, independent single, atypically located lymphatic vessels. In this case, the physiological flow of lymph from the organs to the thoracic duct may change and lymph flow occurs. The formation of lymphatic flow is important for understanding the mechanisms of endolymphatic antibiotic therapy. There are new collector ways of outflow of lymph in the form of separate, independent single, atypically located lymphatic vessels. In this case, the physiological flow of lymph from the organs to the thoracic duct may change and lymph flow occurs. The formation of lymphatic flow is important for understanding the mechanisms of endolymphatic antibiotic therapy.

Collector lymphatic vessels play an important role in limiting inflammation. And for them, as well as for lymphatic capillaries, structural and functional changes are characteristic. Already in the early stages of inflammation, swelling of the endothelium, the opening of interendothelial connections, and the expansion of the lumen of the lymphatic vessels due to their overflow with lymph are noted. These phenomena contribute to the alteration of the vascular endothelium in the form of a catarrhal process, which leads to active endothelial cells, which acquire the functions of macrophages. A number of authors indicate that infection directly into the lymphatic system contributes to the immune response through the functional activation of lymphoid tissue [1, 3, 7]. However, under conditions of increased virulence of microbes, lymphatic vessels are involved in the inflammatory process with the formation of lymphangiitis. Thus, in the lymphatic capillaries and collector lymphatic vessels during inflammation, there is a similar functional response and compensatory morphological restructuring.

The presentation of the function of the lymphatic system of the lungs in the dynamics of the inflammatory process would not be complete if we did not dwell on the role of the lymph nodes. Lymph nodes are a biological filter. They are located in several orders along the collector lymphatic vessels, which ensures the obligatory passage of lymph through them,

and only then the lymph flows into the thoracic duct and bloodstream.

The main part of the lymph from the right and left lungs flows into the paratracheal lymph nodes, which serve as a rather powerful collector that receives lymph from the lungs. That is why these lymph nodes should serve as the place of application of lymphotropic regional antibiotic therapy. In addition, the paratracheal lymph nodes are the most accessible for regional lymphatic therapy. Thus, the lymphatic system of the lungs is important in the development and course of the inflammatory response. The spread of infection along the lymphatic channel dictates the need for the introduction of antibiotics precisely in lymphatic system in order to prevent and treat bronchopulmonary bacterial complications.

From the point of view of rationality and economy in choosing the place of application of microcirculation correctors, antibacterial agents and in order to create a more pronounced regional tropism, S.U. Dzhumabaev et al. a method of pretracheal lymphatic therapy was developed, in which the drug is administered by puncture or catheterization of the pretracheal tissue on the anterior surface of the neck above the jugular notch. In experimental studies on the introduction of the dye by this method, the authors showed that it easily spreads down the fiber, washing the main groups of lymph nodes that are around the trachea and bronchi. They also successfully use the method in the prevention and treatment of postoperative pulmonary complications associated with circulatory disorders (edema) and inflammation.

However, there are also a number of unresolved issues, in particular, the pharmacokinetics of antibiotics with lymphotropic administration by this method has not been studied, there is no data on their distribution in blood, regional lymph nodes and tissues. The optimal place of the method of pretracheal lymphotropic administration of antibiotics among the existing methods has not been finally determined.

Methods. Experimental studies consisted of two stages. The first stage consisted in solving a particular experimental problem. It consisted of a single administration of gentamicin to outbred white rats by one of the studied methods - pretracheally and intramuscularly - followed by a thoracotomy undertaken to remove the organs of the chest cavity, paratracheal lymph nodes and puncture the femoral vein for blood sampling. The second stage consisted in determining the concentration of gentamicin in the blood and removing tissues for the preparation of a homogenate.

Gentamicin was administered once to rats at a dose of 30 mg/kg. The experiments were carried out on 50 outbred white rats of both sexes weighing 190-230 g. Two series of experiments were carried out.

In the first series of experiments, 25 rats were pretracheally injected with lidase at a dose of 0.1 U/kg to create conditions for lymphotropism. 3-5 minutes after the injection of lidase, the needle was pulled up by 0.5 cm and gentamicin was administered once at a dose of 30 mg/kg. In the second series of experiments, gentamicin was administered intramuscularly to 25 rats once at the same dose along the anterolateral surface of the hind paw. This group of animals served as a control, with the aim of studying the distribution of gentamicin in the traditional intramuscular method of administration.

To determine the concentration of gentamicin, blood sampling in a

volume of 1-5 ml and pieces of organ tissues were performed 1, 3, 5, 8, 24 hours after the administration of the antibiotic.

At the specified time, 25 animals were slaughtered in both groups, from which tissues of the paratracheal lymph nodes, trachea with bronchi, lungs, pleura and blood were taken.

The concentration of gentamicin in the blood and supernatant of the tissue homogenate was determined by agar diffusion.

Results. Analysis of the dynamics of the concentration of gentamicin with a single pretracheal lymphotropic injection at a dose of 30 mg/kg of body weight showed that the maximum concentration of the antibiotic in the blood and tissues of the respiratory organs is observed after 1 hour, as with the intramuscular route of administration, regardless of prior lymphostimulation with lidase. So, in the blood serum, the concentration of the antibiotic was $40,9 \pm 0,49$ mcg /ml after 1 hour, and after 3 hours it remained at the level of $25,9 \pm 0,49$ mkg/ml. By the end of the day, the antibiotic concentration decreased to a level equal to $0,036 \pm 0,002$ mkg / ml. The concentration area under the curve in this case was $15,2 \text{ cm}^2$ (Fig. 1.).

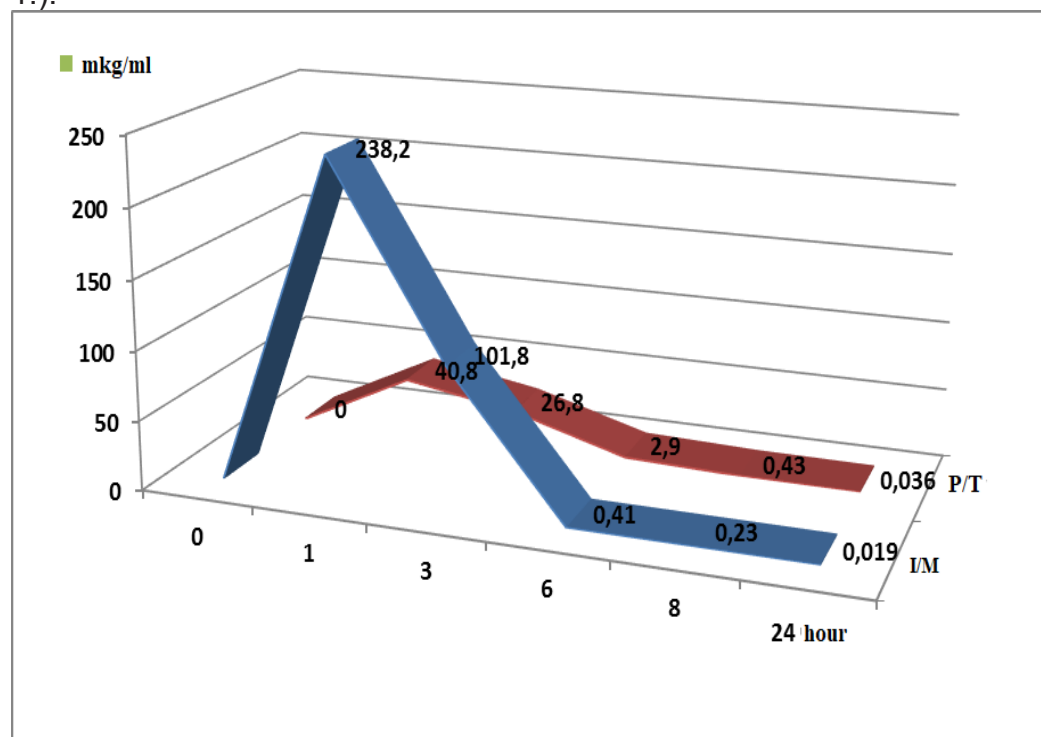


Fig.1. Dynamics of the concentration of gentamicin in the blood after a single pretracheal lymphotropic and intramuscular administration

In the tissues of the paratracheal lymph nodes, the maximum concentration of gentamicin after an hour was $90,5 \pm 12,4$ mkg/mg, after 3 hours there is a decrease in the concentration of the antibiotic, amounting to $56,3 \pm 8,4$ mkg/mg, then during the day the concentration decreases evenly, after 24 hours it was $3,6 \pm 0,19$ mkg/mg. The total area under the curve with pretracheal lymphotropic injection was 41 cm^2 (Fig. 2.).

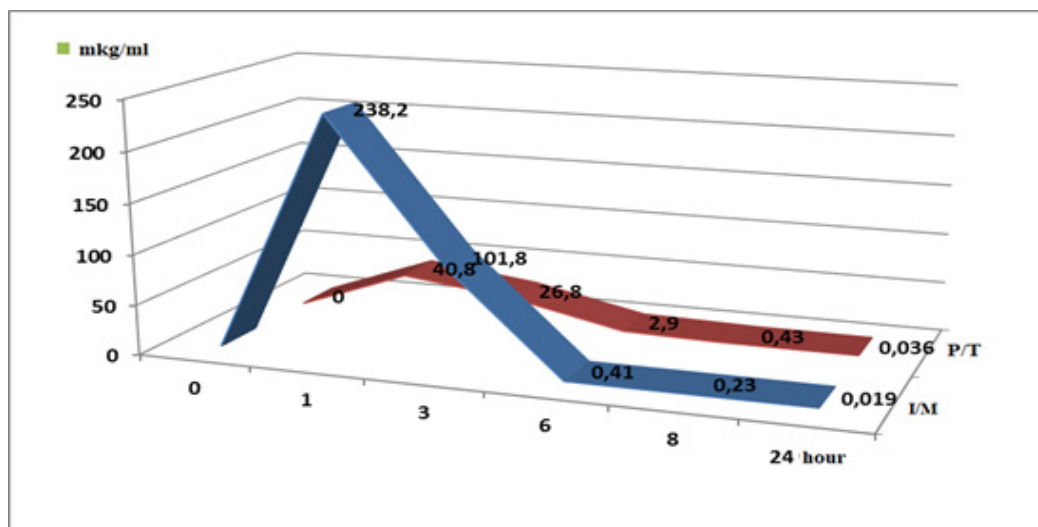


Fig.2. Dynamics of gentamicin concentration in paratracheal lymph nodes after a single pretracheal lymphotropic and intramuscular administration.

In the tissues of the trachea and bronchi, the maximum concentration of gentamicin after 1 hour is $80,3 \pm 10,5$ mkg/mg, after 3 hours the content of gentamicin decreases to $72,4 \pm 9,3$ mkg/mg. During the day, there is a uniform decrease in the level of the antibiotic and after 24 hours its content remains at the subtherapeutic level and is equal to $4,9 \pm 0,3$ mkg/mg. In graphical analysis, the concentration area under the curve was $47,0$ cm² (Fig. 3.).

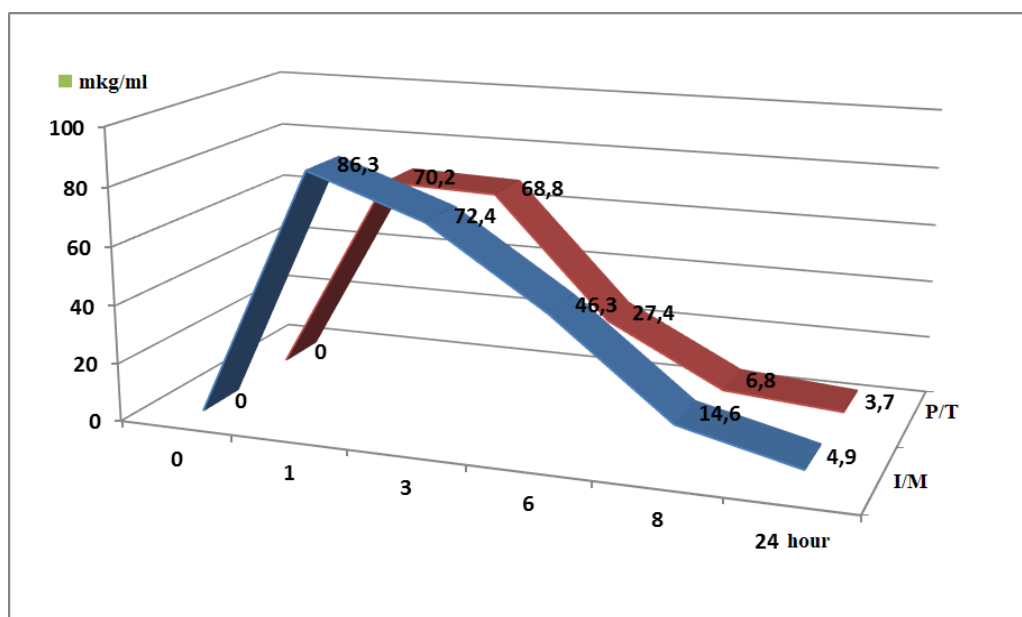


Fig.3. Dynamics of gentamicin concentration in the trachea and bronchi after a single pretracheal lymphotropic and intramuscular administration.

In the lungs with pretracheal lymphotropic administration, the content

of gentamicin after 1 hour was $102,4 \pm 13,3$ mkg / mg, decreasing after 3 hours to a level of $53,3 \pm 3,3$ mkg /mg. During the day, its concentration decreases smoothly, after 24 hours it was equal to $9,8 \pm 0,44$ mkg /mg. With a graphical representation, the area under the curve was $50,9 \text{ cm}^2$ (Fig. 4.).

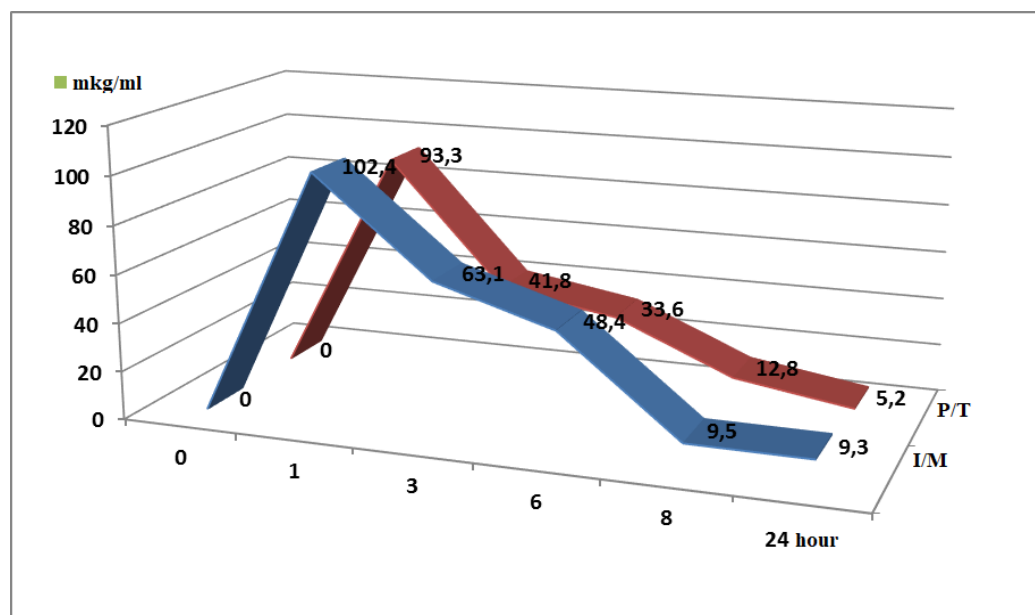
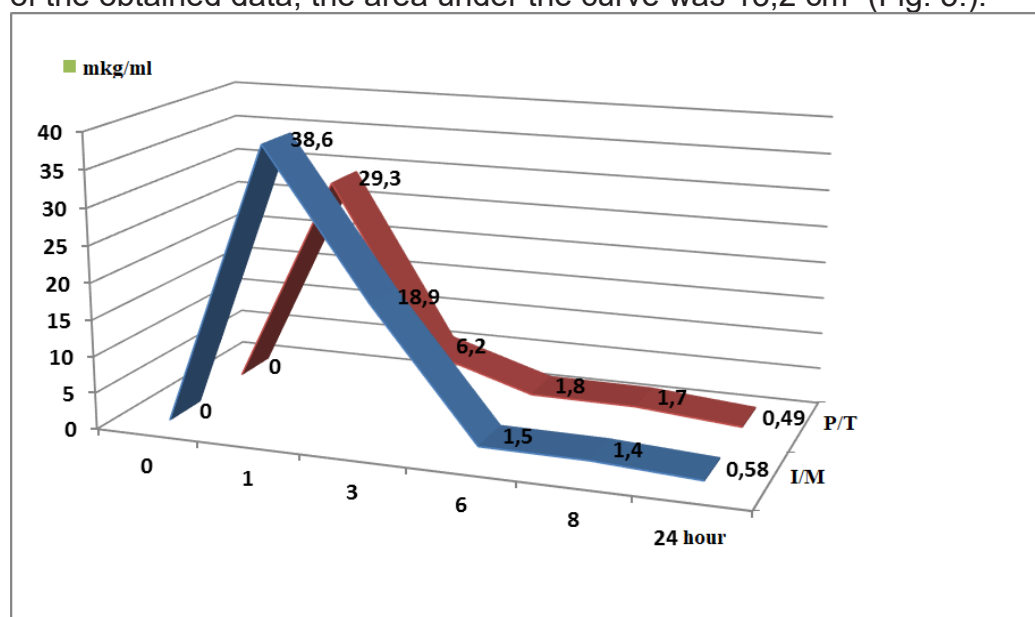


Fig.4. Changes in the concentration of gentamicin in the lung tissue after a single pretracheal lymphotropic and intramuscular administration.

In the pleural tissue, the antibiotic content after 1 hour was $38,6 \pm 3,2$ mkg / mg, after 3 hours its concentration decreased to $18,9 \pm 0,9$ mkg / mg, and during the day the concentration of gentamicin with both methods of administration was approximately the same values, equaling $0,58$ mkg / mg after 24 hours with pretracheal administration. In the graphical analysis of the obtained data, the area under the curve was $13,2 \text{ cm}^2$ (Fig. 5.).



From the above data of experimental studies, it follows that higher concentrations of the drug in the above biological substrates are provided

with the lymphotropic pretracheal route of administration of gentamicin compared with the intramuscular route of administration. To illustrate this, we present a table of comparative dynamics of the concentration of gentamicin in the studied substrates after a single intramuscular and pretracheal administration in the same dose.

Table 1
The concentration of gentamicin in blood serum (mcg/ml) and tissues (mcg/mg) with a single intramuscular and lymphotropic pretracheal injection at a dose of 30 mg/kg

biological substrate		Time after administration (h)				
		1	3	5	8	24
Blood	in	238,2±18,2	101,8±7,8	0,41±0,06	0,23±0,02	0,019±0,004
	l	40,9±0,49	25,6±0,49	2,9±0,1*	0,43±0,1	0,036±0,002
paratracheal nodes	in	35,5±1,2	26,8±0,2	7,4±0,2	5,1±0,49	1,4±0,12
	l	90,5±12,4*	56,3±8,4*	13,9±1,2*	6,7±1,02*	3,6±0,19*
trachea bronchi	in	70,2±7,3	68,8±10,1	27,4±0,5	6,5±0,1	3,7±0,2
	l	80,3±10,5*	72,4±9,3*	45,3±2,4*	14,6±0,7*	4,9±0,3
Lungs	in	93,3±3,2	41,8±2,3	33,5±0,6	12,8±1,2	5,2±0,46
	l	102,4±13,3*	53,3±3,3*	48,9±0,5*	20,1±1,2*	9,8±0,44*
Pleura	in	23,9±0,49	6,2±0,49	1,8±0,19	1,7±0,22	0,48±0,05
	l	38,6±3,2*	18,9±0,9*	1,5±0,12	1,4±0,1	0,58±0,05

Note: v-intramuscular, l-lymphotropic method: *-significantly different values for the compared routes of administration (P<0.05).

For a more complete and visual representation of the kinetics of the antibiotic in the blood and tissues, it is advisable to conduct a comparative analysis of the concentrations obtained with the lymphotropic pretracheal and intramuscular routes of administration. An analysis of the distribution of gentamicin in the blood of white rats with various routes of administration shows that the intramuscular route of administration (traditional) creates the maximum peak concentration, among other indicators, during the first hour, but by 3 hours there is a decrease in the concentration of the antibiotic by more than 2 times from the initial value. And after 5 hours, the intramuscular method does not provide a therapeutic concentration of the drug in the blood. If the peak concentration of gentamicin in the studied media after 1 hour is conditionally taken as 100%, then its concentration in the blood by the 3rd hour decreased by 57,3%, and by the 5th hour, amounting to 0,17%, decreased by more than 99%. With the lymphotropic method of administration, the highest concentration also falls on the period of the first hour, which indicates a relatively rapid absorption of the drug in a sufficiently high concentration into the blood, despite the swelling of the pretracheal tissue created by the use of lidase as a lymphatic drainage stimulator. The dynamics of the concentration of gentamicin in the blood after lymphotropic administration after 3 hours decreased by 37,4%, by 5 hours - by 93%, by 8 hours - by 99%. Data on the content of gentamicin in the blood for both methods of administration after 24 hours are almost identical. This dynamics indicates that after 5 hours the content of the antibiotic with the lymphotropic method of administration remains at a

subtherapeutic level of 2,9-0,1 mkg /ml, which is 7 times higher than the corresponding indicator obtained with intramuscular injection. In a graphical representation, the concentration curve for lymphotropic administration is smoother than for intramuscular administration. After 24 hours, with both methods of administration, only "traces" of the antibiotic remain in the blood, and with lymphotropic administration, it is approximately 2 times higher than that with intramuscular administration.

And (&) Discussion. Analyzing the data of experimental studies on the content of gentamicin in the blood, it can be said that the pretracheal lymphotropic method of antibiotic therapy using a single dose of 30 mg/kg in rats provides, compared with intramuscular administration, although not high, but more stable and long-term maintenance of blood saturation.

Comparison of the content of gentamicin in the paratracheal lymph nodes with different methods of administration showed that the highest concentration is created after 1 hour with lymphotropic pretracheal administration, amounting to $90,5 \pm 12,4$ mkg/mg versus $35,5 \pm 1,2$ mkg /mg intramuscularly. After 3 hours, the content of the drug with intramuscular injection, amounting to 75% of the peak concentration, respectively, was lower than the corresponding indicator for lymphotropic administration by more than 2 times. In the future, during the day, this trend continues, there is a sharp decrease in the content of the antibiotic when administered intramuscularly. After 5 hours, it decreases by 3,5 times, and during this period, with lymphotropic administration, the concentration of the drug is 1,8 times higher than that with intramuscular administration. The content of the drug in the lymph nodes obtained with lymphotropic administration after 8 hours is 1,3 times higher than that with intramuscular injection. After 24 hours, the lymphotropic concentration is 2,5 times higher than that with intramuscular administration of gentamicin.

Thus, lymphotropic pretracheal administration of an antibiotic showed that this method makes it possible to create in the paratracheal lymph nodes relatively more and long-term concentrations of the drug, which remain at the therapeutic and subtherapeutic levels during the day.

As for the pharmacokinetics of gentamicin in the respiratory organs, in the tissues of the trachea and bronchi in the first hour after lymphotropic administration, the concentration obtained is higher than with intramuscular administration by 16,1 mkg/mg (18,7%). After 5 hours, the intramuscular content of the drug decreases by more than 2,5 times, while it is also more than 2 times lower than the corresponding content of gentamicin in the trachea obtained with lymphotropic administration. In the future, the concentrations obtained with intramuscular injection after 8 and 24 hours are several orders of magnitude lower than those obtained with lymphotropic administration. The graphical analysis also shows that the concentration curve for the lymphotropic route of administration is smoother and more uniform. The total area of concentration under the curve with lymphotropic administration is 33,2% higher than that with intramuscular administration of the antibiotic.

In lung tissues, the maximum concentration after 1 hour with lymphotropic administration is higher than that with intramuscular administration by 8,9%, the content of the antibiotic after 3, 5 and 8 hours with lymphotropic administration is also higher than with intramuscular administration, respectively, by 21,6, 31,5 and 42,7%. Further, after 24

hours, the difference in the content of the antibiotic in the tissues of the lungs with the compared methods of administration is significant. It is almost 2 times higher with lymphotropic administration of the corresponding concentration with intramuscular administration. It should also be noted that after 24 hours, the content of the antibiotic with intramuscular administration decreases by 18 times from the initial maximum concentration, and with lymphotropic - by 14,4 times. The decrease in lymphotropic concentration in the tissues of the lungs, as in other substrates, occurs more evenly and smoothly than with intramuscular administration.

Analysis of the content of the antibiotic in the pleural tissue showed that the values of the maximum concentrations are the lowest among identical ones in other tissues, with the highest value equal to $38,8 \pm 3,3$ mkg /mg, obtained with lymphotropic administration and 1,6 times higher than identical with intramuscular administration. After 3 hours, the gap between the corresponding indicators increases by 3 times. In subsequent time periods, the indicators are approximately the same. After 24 hours, only «traces» of the antibiotic in the pleura were determined with both methods of administration. The total area under the curve with lymphotropic administration is almost 45,9% more than that with the intramuscular method.

When comparing the average daily content of gentamicin in tissues in relation to the content in the blood, it turned out that the indicators obtained with lymphotropic administration are also higher than those with intramuscular administration.

Thus, the obtained experimental data proved that relatively high and long-lasting concentrations in the paratracheal lymph nodes and respiratory organs are achieved with the lymphotropic pretracheal route of administration than with the intramuscular route, which undoubtedly indicates the advantage of this method over the traditional one.

It should also be noted that with intramuscular administration, there are sharp fluctuations in the content of the drug in the blood, which is not the case with lymphotropic administration. The relatively low peak content of gentamicin in the blood with lymphotropic administration, which exceeds the average therapeutic concentrations, a slow decrease in the concentration of the antibiotic in the blood can provide a general therapeutic effect. As for the content of gentamicin in the paratracheal lymph nodes and tissues of the respiratory organs in rats, high therapeutic concentrations are noted here with a slow decrease during the day. It is also valuable that with a single lymphotropic administration of the indicated dose of an antibiotic, its long-term concentrations are retained in all tissues, which is an important point in the prevention and treatment of bronchopulmonary complications.

The obtained dynamics of gentamicin concentrations in the studied substrates allows us to resolve the issue of the multiplicity of lymphotropic and intramuscular administration of the drug.

References:

1. Artemova M.K. Lymphatic bed of the main human bronchi in normal conditions and with venous congestion. Arch. anatomy, histology and embryology. - 2016. - T. 77. - № 9.—P. 40-48.
2. Abubakirov A.B. Anatomy and topography of bronchopulmonary lymph nodes in humans // Arch. anatomy, histology and embryology. - 2012. N6. – P. 87-97.

3. Лимфатическая терапия и ее значение в комплексном лечении больных. Семкин В.А., Надточий А.Г., Возгомент О.В., Иванова А.А. *Стоматология*. 2020;99(5):116-121. <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2020/5/1003917352020051116>
4. Эффективность применения лимфотропной терапии при лечении пациентов с вторичной лимфедемой челюстно-лицевой области. Возгомент О.В., Надточий А.Г., Семкин В.А., Иванова А.А. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2021 г. 21-30 стр. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46709510>
5. Эндолимфатическая и лимфотропная претрахеальная терапия в комплексном лечении обширных флегмон лицевого области и шеи. Ярема Роман Иванович. *Московский государственный медико-стоматологический университет- Москва*, 2009.- 121 с. <http://www.dslib.net/xirurgia/jendolimfaticeskaja-i-limfotropnaja-pretrahealnaja-terapija-v-kompleksnom-lechenii.html>
6. Послеоперационное ведение больных с сопутствующим сахарным диабетом с позиции клинической лимфологии. В.И. Братко, Е.А. Комбанцев, А.Г. Лысиков <https://cyberleninka.ru/article/n/posleoperatsionnoe-vedenie-bolnyh-s-soputstvuyuschim-saharnym-diabetom-s-pozitsii-klinicheskoy-limfologii>
7. «Микрохирургия глаза», ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск. 2005 г. 124-130 стр.
8. Лимфотропная терапия и лимфопресс. Фомин А. А., Першаков Д. Р. 2017 г Москва. <http://obnovleniemc.ru/blog/11-limfotropnaa-terapija-i-limfopress/>
9. Использование монооксида азота и лимфотропной терапии для профилактики гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений в урологии. Есипов Алексей Сергеевич. 2020 г <https://www.dissercat.com/content/ispolzovanie-monooksida-azota-i-limfotropnoi-terapii-dlya-profilaktiki-gnoino-vospalitelnykh>.

CYTOPENIC SYNDROME IN CHILDREN WITH PORTAL HYPERTENSION

Tuychiev G.U.¹, Gofurov A.A.², Nematjonov F.Z.³, Tuychiev G.U.⁴

OPEN ACCESS
IJSP

1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Candidate of Medical Sciences. **ORCID**
2. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Professor of the Department of Pediatric Surgery, Doctor of Medical Sciences. **ORCID**
3. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Assistant of the Department of Pediatric Surgery.
4. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan. Senior Lecturer, Department of Pharmacy.

Academic Editor: Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical Institute

Received: 14 May 2022

Accepted: 25 May 2022

Published: 31 May 2022

Publisher's Note: IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annotation. The development of cytopenic syndrome in chronic liver diseases accompanied by portal hypertension is associated by many researchers with splenomegaly. The article is devoted to the study of the dependence of hypersplenism (cytopenic syndrome) on the magnitude of splenomegaly and the level of portal hypertension, as well as the severity of liver damage in intra- and extrahepatic blockade of portal circulation. The analysis was carried out in 25 children suffering from extrahepatic PH and 46 children with intrahepatic blockade of the portal circulation, who were hospitalized at the age of 3 to 14 years. The development of cytopenic syndrome in children with both intra- and extrahepatic forms of portal hypertension does not depend on the size of splenomegaly. It is reasonable to believe that the cytopenia that develops in children with portal hypertension and splenomegaly is more associated with liver damage and intrahepatic blockade of the portal circulation, as well as the level of portal hypertension.

Key words: liver, portal hypertension, splenomegaly, hypersplenism, liver cirrhosis.

Введение. С проблемой гиперспленизма (ГС) в той или иной степени сталкиваются врачи разных специальностей, занимающиеся лечением больных с синдромом портальной гипертензии. Гиперспленизм представляет собой клинико-гематологическим синдромом, являющимся одним из осложнений портальной гипертензии. Лабораторные проявления гиперспленизма характеризуются панцитопенией – снижением в крови всех форменных элементов (тромбоцитопения, лейкопения, анемия) или отдельных типов клеток периферической крови (парциальный ГС). Согласно современным представлениям развитие ГС при портальной гипертензии обусловлено несколькими патологическими процессами: поражением ретикулоэндотелиальной системы, спленогенным торможением костномозгового кроветворения, образованием антител к форменным элементам крови, повышенным разрушением эритроцитов и тромбоцитов в увеличенной селезёнке [1, 2]. Цитопенический синдром у детей, определяемый сочетанием спленомагии и панцитопении периферической крови при нормальной или повышенной функциональной активности костного мозга, чаще всего связан с наличием портальной гипертензии (ПГ) и наблюдается у 40-90% больных данной с поражением печени. Развитие цитопенического синдрома при хронических заболеваниях печени, сопровождающихся портальной гипертензией, многие исследователи связывают со спленомагией [2, 4, 5]. Но существует и другое мнение, ставящее под сомнение зависимость гиперспленизма от степени спленомагии [1, 3, 6, 7].

Цель исследования: изучить зависимость степени цитопениче-

ского синдрома от выраженности спленомегалии, тяжести поражения печени и его осложнений.

Материалы и методы исследований.

Анализ проведен у 46 детей в возрасте 3-14 лет больных циррозом печени с портальной гипертензией, находившихся на стационарном лечении в клинике детской хирургии Андижанского Государственного медицинского института на базе Андижанского областного детского многопрофильного центра за период с 2002 по 2022 гг. Контрольную группу составили 25 детей, страдающих внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ).

Диагностические методы включали ряд общепринятых клинических и биохимических исследований крови, позволяющих судить о степени угнетения функций печени и наличии основных показателей гиперспленизма. При определении степени тяжести цитопенического синдрома оценивалась коагуляционная активность крови. Также проводился ряд специальных методов исследования: ультразвуковое исследование печени и селезенки.

Результаты исследования:

В зависимости от размеров увеличенной селезенки спленомегалию мы условно разделили на 3 степени (табл. № 1):

Таблица 1

Степень спленомегалии у детей (в см³)

Условная степень спленомегалии	Возраст детей		
	3-6 лет (n=8)	7-10 лет n=21)	11-15 лет (n=17)
I степень (см ³)	410 ± 28	732 ± 43	1080 ± 77
II степень (см ³)	647 ± 41	905 ± 55	1310 ± 69
III степень (см ³)	898 ± 49	1460 ± 85	2380 ± 109

По выраженности эритроцитопении, тромбоцитопении и лейкопении цитопенический синдром так же условно разделили на 3 степени тяжести (табл. 2).

По результатам исследования, наиболее выраженные и достоверные изменения отмечены при подсчете тромбоцитов периферической крови. Лишь при III ст. цитопенического синдрома (гиперспленизма) наблюдалось достоверное снижение количества лейкоцитов. Хотелось бы обратить внимание на сравнительно близкие по значению величины гемограммы в первых двух возрастных группах: от 3 до 6 лет и 7-10 лет.

Дети с I степенью тяжести цитопенического синдрома практически не имели жалоб, редко отмечались носовые кровотечения, коагулограмма и свертываемость крови находились в пределах возрастной нормы.

При II степени гиперспленизма клинически характеризовалась сравнительно частыми носовыми кровотечениями, небольшими подкожными гематомами на конечностях, заметным удлинением времени начала свертывания крови до $5,7 \pm 0,3$ ($p > 0,05$).

Таблица 2

Степени гиперспленизма в зависимости от возраста

Условная степень сплено-мегалии		Возраст детей		
		3-6 лет (n=8)	7-10 лет (n=21)	11-15 лет (n=17)
I степень (компенсированная)	эрит.	4,01± 0,09	3,8 ± 0,1	3,7 ± 0,16
	тромб.	151,0 ± 15,3	169,0± 9,42	163,7±12,2
	лейк.	6,1 ± 0,82	6,5 ± 0,4	6,5 ± 1,3
II степень (субкомпенсированная)	эрит.	3,5 ± 0,34	3,5 ± 0,2	3,8 ± 0,2
	тромб.	143,5 ± 16,9	136,8± 36,2	119,8± 9,3
	лейк.	5,14 ± 0,46	5,9 ± 0,7	5,2 ± 0,4
III степень (декомпенсированная)	эрит.	2,6 ± 0,2	3,3 ± 0,1	2,8± 0,1
	тромб.	110,6 ± 7,6	129,5± 20,8	99,0± 20,7
	лейк.	3,7 ± 0,6	3,8 ± 0,18	4,4 ± 0,2
Контрольная группа (ВПГ n=25)	эрит.	3,6±0,1	4,3±0,08	4,3±0,1
	тромб.	214,4±11,1	216,4±19,7	231,4±11,9
	лейк.	7,4±0,6	6,3±0,3	7,02±0,48

При III степени гиперспленизма наблюдалась частые носовые кровотечения, кровоточивость десен. Даже при легкой травме у этих детей отмечались довольно массивные гематомы ($p < 0,1$ - $p > 0,05$).

При сопоставлении степени спленомегалии и цитопенического синдрома, выявить определенную закономерность в их взаимозависимости не удалось. Не удалось также уловить достоверную разницу в изменениях этих показателей в зависимости от возраста больных. В этой связи анализ корреляционной зависимости между степенью гиперспленизма и спленомегалией был проведен без учета возраста больных (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость степени гиперспленизма от размеров спленомегалии

Степень гиперспленизма	Спленомегалия		
	3-6 лет (n=8)	7-10 лет n=21)	11-15 лет (n=17)
I степень	r = 0,41 p < 0,5	r = 0,37 P > 0,5	r = 0,45 P < 0,5
II степень	r = 0,54 p < 0,1	r = 0,49 p < 0,5	r = 0,51 p > 0,1
III степень	r = 0,60 p > 0,5	r = 0,58 p < 0,5	r = 0,73 0,5 > p > 0,05

По результатам исследования, достоверной зависимости степени гиперспленизма от выраженности спленомегалии не обнаружено. Тем не менее, следует отметить, что картина гиперспленизма была более выражена у детей с циррозом печени в отличие от больных с внепеченочной портальной гипертензией. При этом цитопенический синдром у детей с циррозом печени был более выраженным в период обострения мезенхимально-клеточной активности (табл. 4).

Таблица 4
Зависимость тромбоцитопении от мезенхимально-клеточной активности цирроза печени.

Тромбоциты (тыс. в поле зрения)	Активность печеночных ферментов	
	АЛТ (ммоль/л)	АСТ (ммоль/л)
185 ± 22	1,9 ± 0,3	1,5 ± 0,3
169 ± 19	2,2 ± 0,5	2,0 ± 0,4
132 ± 23	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,7

Кроме того, выявлена определенная закономерность при сравнении зависимости степени гиперспленизма от спленомегалии и уровня портальной гипертензии (табл. 5).

Таблица 5
Степени гиперспленизма в зависимости от спленомегалии и уровня портальной гипертензии

Степень гиперспленизма	Спленомегалия, см ³		Портальная гипертензия мм.вод.ст.	
	Цирроз печени	Внепеченочная порт. гиперт.	Цирроз печени	Внепеченочная порт. гиперт.
I степень	3144,5±403	1804±319	348,1±11,5	374,7± 6,5
II степень	3010±335,1	1664±380,4	372±4,75	388,8± 8,2
III степень	3080±378,1	1429±327,4	389±4,5	410 ± 9,7

По данным исследования по мере возрастания портального давления отмечается повышение степени гиперспленизма, как в основной, так и в контрольной группе ($p > 0,05$).

Корреляционной связи степени гиперспленизма с размерами селезенки и возрастом детей выявить не удалось ($r = 0,48$, $p < 0,5$). Прогрессирование цитопении находилось в прямой зависимости от частоты пищеводно-желудочных геморрагий ($r = 0,72$, $p < 0,01$).

Вывод. По данным исследования можно сделать вывод, что развитие цитопенического синдрома у детей не зависит от величины спленомегалии. Есть основание полагать, что цитопения, развивающаяся у детей с портальной гипертензией со спленомегалией, в большей степени связана с поражением печени и внутривенной блокадой портального кровообращения, а также уровнем портальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. А. Ю Разумовский., А. Ф Дронов., В. Е Рачков., А. Б Алхасов., З. Б Митупов., Е. В Феоктистова., Н. В Куликова., Н. С Степаненко. Портальная гипертензия у детей: 28-летний опыт хирургического лечения // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 43–49. [A. Yu Razumovsky., A. F. Dronov., V. E. Rachkov., A. B. Alkhasov., Z. B. Mitupov., E. V. Feoktistova., N. V. Kulikova., N. S. Stepanenko. Portal hypertension in children: 28 years of experience in surgical treatment // Doktor.Ru. 2017. No. 12 (141). pp. 43–49]. Jurnaldoctor.ru.
2. Е. Е Фандеев., Е. Д Любимый., Г. Д Гонсалвес., Е. П Сысоева.,

Е. А. Киценко. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(1): 45–58. [E. E. Fandeev., E. D. Lyubivy., G. D. Goncalves., E. P. Sysoeva., E. A. Kitsenko. Extrahepatic portal hypertension and portal vein thrombosis (literature review). *Annals of surgical hepatology*. 2015; 20(1): 45–58.]. Gepatoelpyb.ru

3. К.В. Шишин., И. Ю. Недолужко. “Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза”. Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Гастроэнтерология» Спецвыпуск №2 (43). 2015. [K.V. Shishin., I. Yu. Nedoluzhko. “Endoscopic diagnosis, treatment and prevention of portal bleeding”. *Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Department of Health of Moscow «EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY. Gastroenterology» Special Issue No. 2 (43)*. 2015]. <https://umedp.ru/articles>.

4. М.М Алиев, Р.З Юлдашев, Г.С Адылова, А.А Дехконбоев. “Почечная флебогипертензия как следствие портосистемного шунтирования у детей с внепеченочной портальной гипертензией”. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 5 (4-5). 2015. [M.M. Aliev, R.Z. Yuldashev, G.S. Adylova, A.A. Dekhkonboev. «Renal phlebohypertension as a consequence of portosystemic shunting in children with extrahepatic portal hypertension». *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation* 5 (4-5). 2015]. Ciberlinika.ru

5. M.M Aliev, R.Z Yuldashev, G.S Adilova, G.A Yusupaileva. Renal blood flow before and after portosystemic shunt in children with portal hypertension. *Pediatric surgery international* 30 (3), 295-299. 2014/3. Pubmed.gov. DOI: 10.1007/s00383-014-3463-4.

6. S. Itha., S.K Yachha. “Endoscopic outcome beyond esophageal variceal eradication in children with extrahepatic portal venous obstruction”. *J Pediatr GastroenterolNutr.*2016;42:196-200.wjgnet.com. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189351.55666.45]

7. J.M Santos, A.R Ferreira, E.D Fagundes, et al. “Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices.” *J Pediatr GastroenterolNutr.*2019;56:93-8.pubmed.com.doi: 10.1097/MPG.0b013e318267c334

Article

MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF MYOCARDIAL LESION IN COVID-19Israilov R.¹, Ergasheva Z.A.²OPEN ACCESS
IJSP

1. Director of the Republican Center for Pathological Anatomy of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, DSc, Professor.

2. Andijan State Medical Institute, Head of the Department of General Practitioners-2, PhD. **ORCID**

Academic Editor: Arzikulov A.
Professor, Andijan State Medical
Institute

Received: 17 May 2022

Accepted: 26 May 2022

Published: 31 May 2022

Publisher's Note: IJSP stays
neutral with regard to jurisdictional
claims in published maps and
institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the
authors. Licensee IJSP, Andijan,
Uzbekistan. This article is an open
access article distributed under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Annotation. To date, the pathogenesis and morphogenesis of COVID-19 have not been studied in depth, and therefore, in this work, the goal is to study the damage to the parenchymal-stromal elements of the myocardium in COVID-19. The material for the study was pieces from the myocardium of the ventricular wall of 26 patients who died from COVID-19 at the age of 28 to 56 years. The results of a morphological study showed that edema and mucoid swelling of the interstitial tissue of the myocardium in COVID-19 occurs due to the accumulation of hyaluronan, the development of dystrophy, dysregeneration and inflammation of blood vessels and connective tissue structures. In the myocardial parenchyma, contracture disorders, homogeneous compaction of the cytoplasm of cardiomyocytes, disappearance of the transverse striation of myofibrils, focal development of basophilia, PAS-positive metaplasia of cardiomyocytes, fragmentation, degeneration and necrobiosis of muscle fibers were noted; compaction, deformation and destruction of the nuclei of cardiomyocytes. Injuries to cardiomyocytes are first manifested by sarcoplasm vacuolization, a change in the coloration and shape of the nucleus, then enlargement and hyperchromasia of the nucleus in the form of dysplasia occur, homogenization, metachromasia and blue staining are noted from the sarcoplasm, followed by lysis of the nucleus; in the future, metachromasia covers the entire cytoplasm of the cardiomyocyte and the cell dies.

Key words: COVID-19, heart, myocardium, cardiomyocytes, interstitium, dystrophy, inflammation, dysregeneration.

Введение. Несмотря на многочисленные результаты исследований, в патогенезе и морфогенезе COVID-19 остается много вопросов, требующих дальнейшего изучения. Предполагаются два пути попадания патологического агента в клетку: рецептором вируса может служить рецептор к ферменту АПФ2 или трансмембранный гликопротеин CD147 [1, 2, 3, 4]. Путь реализации задачи через АПФ2 можно представить следующим образом: S-белок коронавируса по своей структуре имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), благодаря чему вирусные частицы успешно связываются с рецепторами АПФ2 (их много на поверхности клеток легких - альвеолоцитов), после чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки. Механизм проникновения в клетку с использованием рецептора CD147 такой же, как и при проникновении через АПФ2 [3, 4, 6, 7]. Следует особо отметить, что рецептор CD147 относится к семейству иммуноглобулинов.

Попав в клетку, РНК COVID-19 запускает процесс репликации вируса. Вирус собирается несколькими независимыми частями, после этого везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной, происходит выделение вируса. Для COVID-19 этими рецепторами могут быть белки к ферменту АПФ2 или трансмембран-

ный гликопротеин CD147, которые имеются на эндотелиальной и эпителиальной альвеолярной поверхности [5, 6, 8]. Таким образом, SARS-CoV-2, инфицируя эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействует с расположенными на поверхности эндотелия ACE2 и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпроницаемости, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию.

Цель исследования. В связи с вышеизложенным, в данной работе поставлена цель изучить поражение паренхиматозно-стромальных элементов миокарда на аутопсийном материале умерших от COVID-19.

Материал и методы исследования. Материалом исследования служили кусочки из миокарда стенки желудочков, умерших от COVID-19 в возрасте от 28 до 56 лет. Кусочки фиксировались в 10% растворе на фосфатном буфере в течение 72 часов, затем промывались в проточной воде в течение 4 часов. Обезжизнение кусочков производилось при помощи спиртов возрастающей концентрации и хлороформа, после чего происходила их заливка в парафин с воском. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм изготавливались на ротационном микротоме и окрашивались гематоксилином и эозином. Срезы изучались под световым микроскопом Лейка на объективе 10, 20, 40 и нужные участки фотографировались.

Результаты исследования и их обсуждение. Механизмы поражения миокарда при COVID-19 остаются малоизученными. Острые реакции со стороны миокарда при COVID-19 проявляются острым повреждением миокарда, стрессовой кардиомиопатией, острым коронарным синдромом, аритмиями, внезапной сердечной смертью, венозной тромбоэмболией и острой сердечной недостаточностью. Обсуждаются роли прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в миокард, сигнальные пути ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), разрыв атеросклеротической бляшки, прокоагулянтные и протромбогенные эффекты вирус-опосредованного воспаления, ишемия миокарда вследствие несоответствия доставки и потребности в кислороде, микрососудистая дисфункция, негативное влияние симпатической активации, повреждение миокарда в условиях дыхательной недостаточности, гипоксии, чрезмерного воспалительного ответа и цитокинового шторма. Установлен сравнительно высокий уровень экспрессии АПФ2 на перицитах. Поражение перицитов может определять дисфункцию эндотелиальных клеток капилляров и микрососудистую дисфункцию, которые в свою очередь приводят к некрозу отдельных кардиомиоцитов и признакам острого повреждения миокарда. При острой ишемической дистрофии в миокарде развиваются контрактурные нарушения, зернистость и гомогенное уплотнение цитоплазмы, базофилия, диффузная позитивная ШИК-реакция, исчезновение поперечной исчерченности, уплотнение, деформация и разрушение ядер, фрагментация мышечных волокон, некробиоз, скопление лейкоцитов.

Результаты микроскопического исследования миокарда умерших от коронавирусной инфекции показали развитие полиморфных патоморфологических изменений, которые проявились контрактурными нарушениями, гомогенным уплотнением цитоплазмы кардиомиоцитов, исчезновением поперечной исчерченности миофибрилл,

очаговым развитием базофилии, ШИК-положительной метаплазией кардиомиоцитов, фрагментацией и некробиозом мышечных волокон, уплотнением, деформацией и разрушением ядер кардиомиоцитов, которые отмечаются и в многочисленными авторами и исследователями. Сильный отек интерстиция миокарда сопровождался разрыхлением, деформацией и фрагментацией кардиомиоцитов. При этом в саркоплазме и саркомере кардиомиоцитов отмечается исчезновение поперечной исчерченности, гомогенизация миофибрилл, появление коричневых пигментов в саркоплазме (рис. 1). Иногда к отеку интерстиция присоединилась воспалительная реакция в виде инфильтрации стромы миокарда лимфоидными и полинуклеарными клетками. Известно, что находящиеся в составе интерстиция гликозамингликаны, соединяясь с белками, превращаются в протеогликаны. При этом, гиалионан не соединяется с белками, и является крупномолекулярным дихаридом, содержащим в себе воды в 1000 раз больше своего веса. Количество гиалуранана в составе соединительной ткани увеличивается при повреждении миокарда коронавирусом и развитии реакции воспаления, нарушения метаболизма и дисрегенерации, что способствует миграции лейкоцитов CD44 и выработке цитокинов. Данное повреждение морфологически проявляется отеком, мукоидным и фибриноидным набуханием, а также миксаматозом интерстициальной соединительной ткани миокарда (рис.2). В зонах воспалительной инфильтрации отмечается распад и фибриноидный некроз соединительнотканых элементов и краевой миолиз кардиомиоцитов. Со стороны мышечных волокон отмечается утолщение волокон, исчезновение поперечной исчерченности и гомогенизация миофибрилл. Ядерные структуры находятся в состоянии кариопикноза и кариолизиса.

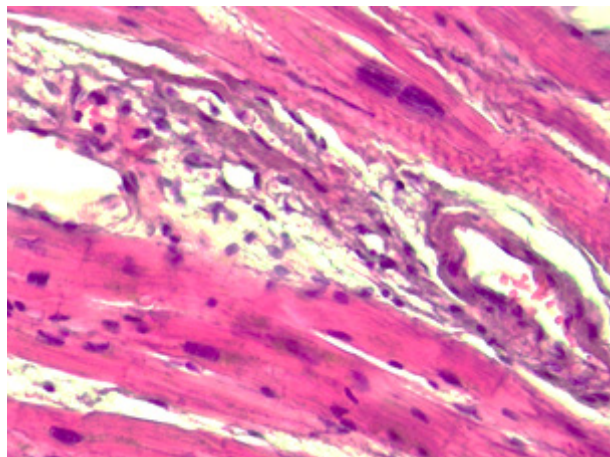


Рис 1. Сильный отек интерстиция, деформация кардиомиоцитов. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

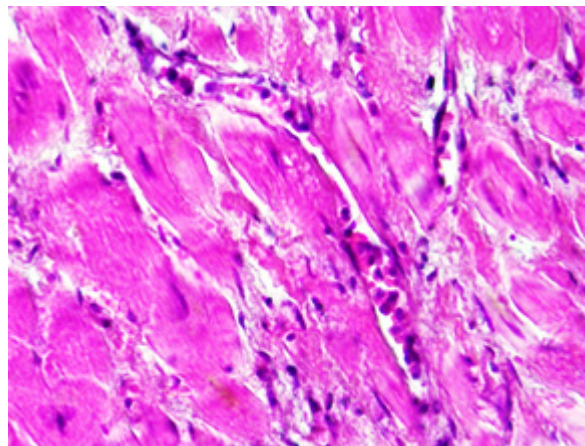


Рис 2. Интерстициальное воспаление миокарда, белковая дистрофия миофибрилл, кариолизис и кариопикноз. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

Интерстициальная дезорганизация и воспаление сопровождаются поражением кардиомиоцитов в виде отека, разрыхления, миолиза и дегенерации миофибрилл с исчезновением поперечной исчерченности и скоплением в саркоплазме пигментов и кальциноза (рис 3). Отек и миолиз саркомера отмечается в местах более выраженной воспалительной инфильтрации интерстиция, при этом воспалитель-

ные клетки проникают в толщу саркоплазмы кардиомиоцитов. Со стороны мышечных волокон отмечается разрыхление, разволокнение и появление очагов отека и пигментации между миофибриллярными пучками. В ядрах кардиомиоцитов также наблюдались различные морфологические изменения: некоторые из них приобретали удлиненную неправильную форму, другие находились в состоянии кариопикноза и кариолизиса. При коронавирусной инфекции в миокарде параллельно с интерстициальными дезорганизационными и воспалительными изменениями отмечается очаговый некроз кардиомиоцитов. В зоне некроза кардиомиоцитов в интерстиции наблюдается скопление лимфоцитов. Некроз кардиомиоцитов проявляется гомогенизацией цитоплазмы и кариолизисом ядра (рис 4).

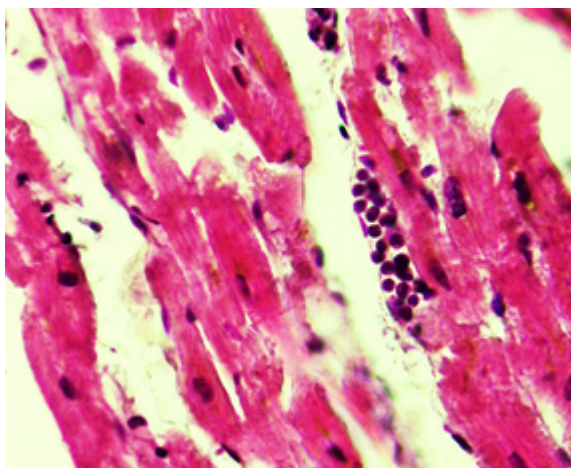


Рис 3. Интерстициальное воспаление, отек и миолиз саркоплазмы кардиомиоцитов. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

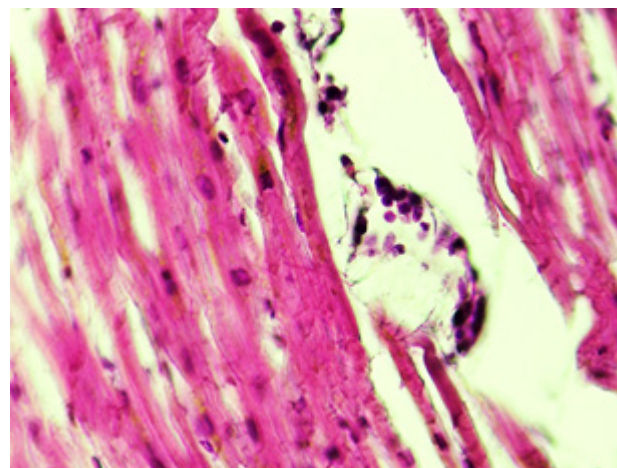


Рис 4. Очаговый некроз кардиомиоцитов, скопление лимфоцитов вокруг некроза при коронавирусной инфекции. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

В миокарде умерших от коронавирусной инфекции обнаружены характерные дегенеративные изменения в кардиомиоцитах. По-видимому, эти изменения развиваются за счет непосредственного действия патогенных факторов коронавируса на кардиомиоцит и опосредованного действия через пути гуморальной, иммунной, генетической и метаболической регуляции кардиомиоцитов. Эти механизмы повреждения кардиомиоцитов приводят к набуханию и вакуолизации цитоплазмы, перераспределению биохимических продуктов с развитием дистрофии и дегенерации, снижению числа и активности рецепторов клеточных мембран, нарушению межклеточных контактов и т.д. При этом в поврежденном кардиомиоците изначально отмечаются следующие изменения: вакуолизация саркоплазмы, изменение окрашиваемости и формы ядра, затем происходит укрупнение и гиперхромазия ядра в виде дисплазии (рис 5); со стороны саркоплазмы отмечается гомогенизация, метахромазия и окрашивание в голубой цвет. В последующем ядро лизируется, метахромазия охватывает всю цитоплазму кардиомиоцита и клетка погибает (рис 6).

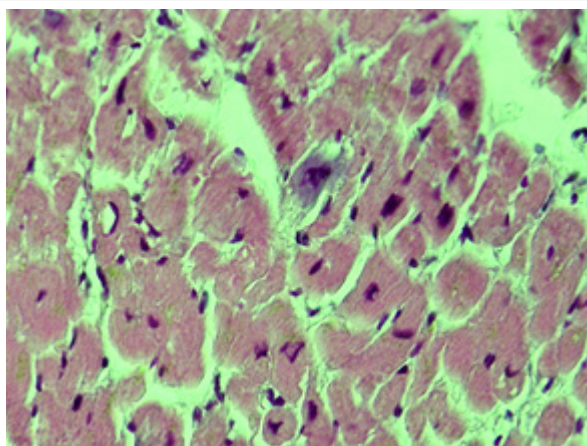


Рис 5. Дегенерация ядра и цитоплазмы кардиомиоцита при коронавирусной инфекции. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

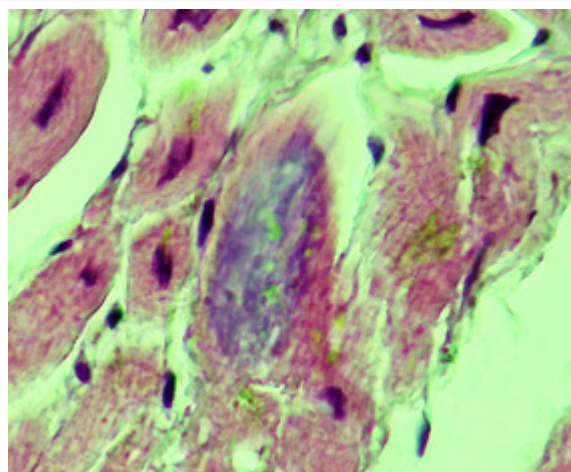


Рис 6. Очаговый некроз кардиомиоцита после дегенеративных изменений при коронавирусной инфекции. Ок: Г-Э. Ув: 10x40.

Обсуждение:

Острое повреждение миокарда встречалось у 7–27,8% госпитализированных пациентов с COVID-19 в Китае, чаще у пациентов с тяжелым и осложненным течением COVID-19, и ассоциировалось с неблагоприятными исходами [1,2,5,8]. Повышение уровня тропонина определено как независимый предиктор внутрибольничной летальности при COVID-19. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы, в частности миокарда, остаются недостаточно изученными [3,4]. Острыми сердечно-сосудистыми событиями при COVID-19 являются острое повреждение миокарда, миокардит, стрессовая кардиомиопатия Такоцубо, острый коронарный синдром, аритмии и внезапная сердечная смерть, венозный тромбоз, острая сердечная недостаточность. Обсуждается роль прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в миокард, сигнальные пути ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), разрыв атеросклеротической бляшки, прокоагулянтные и протромбогенные эффекты вирус-опосредованного воспаления, ишемия миокарда вследствие несоответствия доставки и потребности в кислороде, микрососудистая дисфункция, негативное влияние симпатической активации, повреждение миокарда в условиях дыхательной недостаточности, гипоксии, чрезмерного воспалительного ответа и цитокинового шторма [6,7].

Результаты наших исследований подтверждают поражение коронарных сосудов и миокарда у умерших от COVID-19. В начальных отделах коронарных артерий обнаружено лишь поражение внутренней оболочки стенки в виде набухания, уплощения, десквамации эндотелиоцитов, отека, мукоидного набухания базальной и внутренней эластической мембраны. У умерших от COVID-19 отмечалось поражение мелких ветвей и артериол коронарных сосудов в виде эндотелиита, панваскулита и периваскулита с формированием в просвете сладж-синдрома, эритроцитарных, лимфоцитарных тромбов. Результаты микроскопического исследования миокарда умерших от коронарусной инфекции показали развитие полиморфных патоморфологических изменений, которые проявились контрактурными нарушениями, гомогенным уплотнением цитоплазмы кардиоми-

оцитов, исчезновением поперечной исчерченности миофибрилл, очаговым развитием базофилии, ШИК-положительной метаплазии кардиомиоцитов, фрагментацией и некробиозом мышечных волокон, уплотнением, деформацией и разрушением ядер кардиомиоцитов, которые согласуются с литературными данными по изучаемому вопросу. В миокарде умерших от коронавирусной инфекции обнаружены характерные дегенеративные изменения в отдельных кардиомиоцитах. По-видимому, эти изменения развиваются за счет непосредственного действия патогенных факторов коронавируса на кардиомиоцит и опосредованного действия через механизмы гуморальной, иммунной, генетической и метаболической регуляции кардиомиоцитов. При этом в поврежденном кардиомиоците отмечают вначале нарушения вакуолизации саркоплазмы, изменение окраски и формы ядра, затем происходит укрупнение и гиперхромазия ядра в виде дисплазии. Со стороны саркоплазмы наблюдались гомогенизация, метахромазия и окрашивание в голубой цвет, в дальнейшем ядро лизируется, метахромазия охватывает всю цитоплазму кардиомиоцита и клетка погибает.

Выводы:

Отек и мукоидное набухание интерстициальной ткани миокарда при COVID-19 происходит за счет накопления гиалуронана, развития дистрофии, дисрегенерации и воспаления сосудов и соединительнотканых структур.

В миокарде отмечались контрактурные нарушения, гомогенное уплотнение цитоплазмы кардиомиоцитов, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл, очаговое развитие базофилии, ШИК-положительная метаплазия кардиомиоцитов, фрагментация, дегенерация и некробиоз мышечных волокон, уплотнение, деформация и разрушение ядер кардиомиоцитов,

Повреждение кардиомиоцитов проявляется вначале вакуолизацией саркоплазмы, изменением окрашиваемости и формы ядра, затем происходит укрупнение и гиперхромазия ядра в виде дисплазии; со стороны саркоплазмы отмечается гомогенизация, метахромазия и окрашивание в голубой цвет с последующим лизисом ядра, метахромазия охватывает всю цитоплазму кардиомиоцита и клетка погибает.

Литература:

1. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
2. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C. et al.; on behalf of Societa Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J.2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
3. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020; 5 (7): 811-818.
4. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T. et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin -angiotensin system be with drawn in patients with COVID-19? Eur Heart J.2020; 41: 1801-1803.
5. Lax S. F., Skok K., Zechner P. et al.Pulmonary Arterial Thrombosis

- in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
6. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802-810.
7. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin -Angiotensin -AldosteroneSystem Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1653-1659.
8. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

Учредители журнала:

Андижанский государственный медицинский институт и ООО «I-EDU GROUP».

Международный журнал научной педиатрии

электронный журнал

выпуск №1

СОДЕРЖАНИЕ

№	Название статья	Article title	Стр
1	Значения термотопографии и право-левых градиентов температуры кожи новорожденных Абдуллаева М.Э.	Values of thermotopography and right-left gradients skin temperature of newborns Abdullaeva M.E.	05-09
2	Организация медицинского обеспечения образовательного процесса в современных условиях как фактор, определяющий состояние здоровья детей школьного возраста (обзор литературы) Абдумухтарова М.З.	Organization of medical support of the educational process in modern conditions as a factor determining the state of health of school-age children (literature review) Abdumuxtorova M.Z.	10-22
3	Комбинированные генетические нарушения у больных коагулопатиями Махмудова А.Д., Бергер И.В., Мадашева О.Г., Улугова Ш.Т.	Combined genetic disorders in patients with coagulopathy Makhmudova A.D., Berger I.V., Madasheva O.G., Ulugova Sh.T.	23-29
4	Изучение фармакокинетики гентамицина у крыс при лимфотропном претрахеальном и внутримышечном введении Маматов Б.Ю., Муминов Б.Э., Кузиев О.А., Абдуллаев А.С., Собиров М.С., Исмаилов О.А., Эргашев Х.М., Хасанов Ш.Н., Атаханова Н.С.	Studying the pharmacokinetics of gentamycin in rats with lymphotropic pretracheal and intramuscular introduction Mamatov B.Yu., Muminov B.E., Kuziev O.A., Abdullaev A.S., Sobirov M.S., Ismailov O.A., Ergashev Kh.M., Khasanov Sh.N., Atahanova N.S.	30-40
5	Цитопенический синдром у детей с портальной гипертензией Туйчиев Г.У., Гофуров А.А., Нематжонов Ф.З., Туйчиев Г.У.	Cytopenic syndrome in children with portal hypertension Tuychiev G.U., Gofurov A.A., Nematjonov F.Z., Tuychiev G.U.	41-45
6	Морфологические проявления поражения миокарда при COVID-19 Исраилов Р., Эргашева З.А.	Morphological manifestations of myocardial lesion in COVID-19 Israilov R., Ergasheva Z.A.	46-52

Подключенные системы