



ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ МЕДИЦИНА
ИНСТИТУТИ

ISSN 2181-5674

БИОЛОГИЯ ВА ТИББИЁТ МУАММОЛАРИ

ХАЛҚАРО ИЛМИЙ ЖУРНАЛ
№3 (102) 2018

**PROBLEMS OF
BIOLOGY AND MEDICINE**

АКАДЕМИЯ НАУК
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**БИОЛОГИЯ ВА ТИББИЁТ
МУАММОЛАРИ**

**PROBLEMS OF
BIOLOGY AND MEDICINE**

**ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ
И МЕДИЦИНЫ**

Научный журнал по теоретическим и практическим
проблемам биологии и медицины
основан в 1996 году
Самаркандским отделением
Академии наук Республики Узбекистан
выходит ежеквартально

Главный редактор - А.М. ШАМСИЕВ

Редакционная коллегия:

***А.В. Алимов, Ю.М. Ахмедов, А.И. Икрамов,
З.И. Исмаилов, З.Б. Курбаниязов (зам. главного редактора),
Ф.Г. Назиров, У.Н. Ташкенбаев, Т.Э. Останакулов,
А.М. Хаджибаев, Д.Х. Ходжаев, М.Х. Ходжибеков,
Ш.А. Юсупов***

2018, № 3 (102)

<i>С.Х. Юсупалиходжаева, О.Е. Бекжанова</i> Изучение биомаркеров протеолиза – антипротеолиза в развитии кандидозного стоматита полости рта	113	<i>S.Kh. Yusupalikhojaeva, O.E. Bekjanova</i> Study of biomarkers of proteolysis - antiproteolysis in the development of candidiasis stomatitis	
Случай из практики		Case from practice	
<i>М.Н. Тилляшайхов, Л.П. Корень, Е.В. Бойко, Н.М. Рахимов, Б.Б. Алюев, Ш.Т. Хасанов</i> Компьютерная томография в диагностике опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вены	117	<i>M.N. Tillyashaykhov, L.P. Koren, E.V. Boyko, N.M. Rakhimov, B.B. Aloev, Sh.T. Khasanov</i> Computer tomography in the diagnosis of tumor thrombosis of the renal and vena cava inferiors	
Экспериментальные исследования		Experimental studies	
<i>Ш.Р. Абзалова</i> Характеристика морфологических изменений в печени при интоксикации нитритами и нитратами в эксперименте	121	<i>Sh.R. Abzalova</i> Characteristic of morphological changes in the liver into nitric and nitrate intoxication in experiment	
<i>Р.Р. Баймуратов, Ш.Ж. Тешаев</i> Влияние разных видов излучения на морфологические параметры яичка и эпидидимиса	124	<i>R.R. Baymuradov, Sh.J. Teshaeв</i> The effect of the different types of radiation on the morphological parameters of the testis and epididymis	
<i>С.И. Индиаминов, Т.Д. Дехқонов, С.А. Блинова, Н.Т. Дехқонова</i> Ўткир кон йўқотиш туфайли юз берадиган танатогенезда бош мия гидратацион системаси тузилмаларининг морфологияси	127	<i>S.I. Indiaminov, T.D. Dekhkanov, S.A. Blinova, N.T. Dekhkanova</i> Morphology of the hydraulic system of the brain in tanathogenesis from acute blood loss	
<i>А.И. Искандаров, С.Б. Наджмитдинов</i> Отравление этанолом и сурагатами алкаголя	130	<i>A.I. Iskandarov, S.B. Najmittidinov</i> Evaluation of ethanol and suragates of alcagol	
<i>Н.А. Нуралиев, К.Ж. Сувонов, Г.М. Манасова</i> Транслокация бўлувчи микроорганизмларнинг тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак тугилишидаги ўрни	134	<i>N.A. Nuraliev, K.J. Suvonov, G.M. Manasova</i> Special features of bacterial translocation for acute obstruction of intestine and colon in experiments	
<i>Ю.М. Ординский, О.В. Денефиль</i> Роль глутатионовой системы в механизмах кардиопротекции при иммобилизационном стрессе у высоко- и низкоустойчивых к острой гипоксической гипоксии самцов и самок крыс	138	<i>Iu.M. Ordynskiy, O.V. Denifil</i> Glutation system in mechanisms of cardioprotection in immobilization stress of male and female rats with high and low-resistance to hypoxic hypoxia	
<i>Н.К. Тухтаев</i> Постнатальное становление периферических органов иммунной системы потомства в условиях воздействия пестицидов через организм матери	143	<i>N.K. Tukhtaev</i> Postnatal formation of peripheral organs of the immune system of offspring under the influence of pesticides through the mother's organism	
<i>Н.К. Тухтаев</i> Влияние внутриутробного и раннего постнатального воздействия пестицидов на рост и становление вилочковой железы потомства	147	<i>N.K. Tukhtaev</i> Influence of intrauterine and early postnatal exposure to pesticides on the growth and formation of the thymus gland of offspring	
<i>А.М. Шамсиев, Ж.А. Шамсиев, Т.Ж. Эшкobilов, Ф.С. Орипов, К.Э. Рахманов</i> Экспериментальное обоснование эффективной терапевтической дозы альбендазола для профилактики рецидива эхинококкоза	151	<i>A.M. Shamsiev, Zh.A. Shamsiev, T.Zh. Eshkobilov, F.S. Oripov, K.E. Rakhmanov</i> Experimental substantiation of effective therapeutic dose of albendazole for prevention of recovery of echinococcosis	
<i>А.Я. Шамсиев, Ш.И. Рузиев</i> Современные методы дерматоглифики и иридодиагностики в судебно-медицинской практике при выявлении и оценки склонности к суициду	157	<i>A.Ya. Shamsiev, Sh.I. Ruziev</i> Modern methods of dermatoglyphics and iridodiagnosics in forensic medicine in identifying and assessing suicidal tendencies	
Обзор литературы		Review of the literature	
<i>Н.Р. Аскарлова, Г.М. Мардиева, П.А. Аскарлов</i> Диагностика хронической венозной недостаточности нижних конечностей	161	<i>N.R. Askarova, G.M. Mardieva, P.A. Askarov</i> Diagnosis of chronic venous insufficiency of lower extremities	

УДК: 616.31-002.72:5.76.8-612.015.1

ИЗУЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРОТЕОЛИЗА – АНТИПРОТЕОЛИЗА В РАЗВИТИИ КАНДИДОЗНОГО СТОМАТИТА ПОЛОСТИ РТА

С.Х. ЮСУПАЛИХОДЖАЕВА, О.Е. БЕКЖАНОВА

Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ОЎЗИ БЎШЛИГИ ШИЛЛИҚ ҚАВАТИ КАНДИДОЗЛИ СТОМАТИТИНИ РИВОЖЛАНИШИДА ПРОТЕОЛИЗ – АНТИПРОТЕОЛИЗ БИОМАРКЕРЛАРИНИ ЎРГАНИШ

С.Х. ЮСУПАЛИХОДЖАЕВА, О.Е. БЕКЖАНОВА

Тошкент давлат стоматология институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

STUDY OF BIOMARKERS OF PROTEOLYSIS - ANTIPROTEOLYSIS IN THE DEVELOPMENT OF CANDIDIASIS STOMATITIS

S.Kh. YUSUPALIKHOJAEVA, O.E. BEKJANOVA

Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Протеиназа ва унинг ингибиторлари оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати кандидозли шикастланишларида муҳим роль ўйнайди. Оғиз суюқлигидаги калликреин, прекаликреин, умумий протеолитик фаолликнинг, катепсин ва эластазининг ортиши ялиғланиш жараёнининг тизимли жараёнини бошлайди. a1 - протеиназ ингибитори, a2 – макроглобулин фаоллигини ортиши жараёнининг ўткир кечишида протеиназани фаоллаштиришида компенсатор реакция бўлиб ҳисобланади. Антипротеиназа ингибиторларининг паст фаоллигида оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида жараёнининг сурункалашуви хавфи ортади.

Калит сўзлар: кандидоз, оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати, кандидозли стоматит, биомаркерлар

Proteinases and their inhibitors play an important role in the pathogenesis of Candidiasis oral mucosa. The increase in kallikrein, prekallikrein, total proteolytic activity, cathepsin and elastase in the oral fluid initiates the systemic level of the inflammatory process. Increased activity of a1 - proteinase inhibitor, a2 - macroglobulin is a compensatory reaction to the activation of proteinases in the acute course of the process. With a low activity of antiproteinase inhibitors, the risk of chronicity of the oral mucosa process increases.

Key words: candidiasis, oral mucosa, candidal stomatitis, biomarkers.

Кандидоз полости рта, представляет серьезную проблему в связи с широкой распространённостью и рецидивирующим характером течения [2,3,6]. По данным литературы оральный кандидоз составляет около 20% от числа других поражений слизистой рта [3,6,7]. Благодаря наличию гиф-элементов, которые разрушают эпителий, дрожжеподобные клетки проникают в глубь тканей, что имеет важное значение в развитии патогенеза заболевания [1,2,5]. Протеолитические ферменты концентрируются на терминальных концах гифов и обеспечивает непосредственную инвазию грибов в ткани человека. Одним из факторов, определяющих патогенность наиболее распространенных и опасных грибковых культур, является активность их протеолитических ферментов. Рядом исследователей установлено достоверное увеличение аспарат-протеиназы, фосфолипазы и других протеолитических ферментов у клинических штаммов *C.albicans*. Это может способствовать гидролитическому расщеплению жирных кислот в фосфолипидах и разрушению иммуноглобулинов, тем самым повышая устойчивость *C.albicans* к кислородозависимому бактерицидному механизму действия фагоцитов [5,6,8].

Интерес к выяснению патогенеза воспалительного процесса при кандидозном поражении СОПР обусловлен также и тем, что уровень грибковой контаминации и состояние микрофлоры полости рта во многом определяют характер и тяжесть течения заболевания. Отсутствуют сведения о роли протеаз-антипротеаз и воспаления в патофизиологии кандидозного стоматита, о взаимосвязи между протеазной активностью и тяжестью процесса на СОПР, о взаимосвязи протеолиза-антипротеолиза в системном воспалении, решение которых, поможет как в понимании патогенеза заболевания, так и в дальнейшей тактике ведения этих больных.

Цель исследования выявить значение изменений состояния показателей протеиназ – ингибиторной системы в развитии кандидозного поражения слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы исследования. В исследованиях приняли участие 76 пациентов (основная группа) с кандидозным стоматитом из них: 15 с острым вседомембранозным кандидозным стоматитом (В 37.00); 20 – с острым эритематозным кандидозным стоматитом (В 37.01); 17 – с хроническим эритематозным кандидозным стома-

титом (В 37.02) и 21 – с хроническим эритематозным кандидозным стоматитом (В 37.03) и 20 человек без патологии полости рта составили группу контроля. Длительность заболевания 5 лет \pm 2,5 года.

Диагноз кандидозного стоматита устанавливали по классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения, МКБ-10 (1997 г.).

Материалом для исследования являлась ротовая жидкость больных кандидозом СОПР. Взятие материала проводили при первом визите, до начала лечения. Ротовую жидкость получали методом сплевывания в стерильные пробирки.

Активность калликрейна и содержание прекаликрейна определяли методом Пасхиной Т.С. и Кринской А.В. Общую протеолитическую активность ротовой жидкости определяли по гидролизу протаминсульфата. Метод основан на определении аргинина, отщепившегося от протаминсульфата под действием протеиназ плазмы.

Полную активность лейкоцитарной эластазы, находящейся в комплексе с $\alpha 1$ – протеиназным ингибитором определяли по Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровой Г.А., активность катепсинов - по Покровскому А.А., Арчакову А.И и Любимцевой О.Н. Определение активности ингибиторов протеаз: $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и $\alpha 2$ -макроглобулина в биологическом материале проводили унифицированным энзиматическим методом Нартиковой В.Ф. и Пасхиной Т.С.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием компьютерных программы и «Statistic 6». При обработке результатов исследования вычисляли значение средней величины и стандартную ошибку средней. Достоверность различий между группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Разброс показателей, отображенный в графиках, представлен с доверительным интервалом для $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенной работы выявлено, что при развитии кандидозного стоматита наблюдается активация процессов протеолиза, выраженность активации зависит от клинической формы и тяжести процесса на СОПР. Так, у пациентов с острым поражением СОПР (острый псевдомембранозный и эритематозный и кандидозные стоматиты) активность калликрейна в ротовой жидкости превышала значения контроля на 135,80%($P \leq 0,05$)-141,97%($P \leq 0,05$); прекаликрейна – 112,02%($P \leq 0,05$) - 110,59%($P \leq 0,05$); нейтрофильной эластазы – на 80,0%($P \leq 0,05$) - 60,0%($P \leq 0,05$); катепсина – на 119,35%($P \leq 0,05$)-132,26% ($P \leq 0,05$); общая протеолитическая активность ротовой жидкости возрастала на 140,79%($P \leq 0,05$) - 152,26%($P \leq 0,05$). Необходимо отметить, что у

пациентов с хроническим течением патологии активность протеолитических ферментов в ротовой жидкости была значимо ($P \leq 0,05$) ниже соответствующих величин острых форм заболевания. При этом при хроническом гиперпластическом и эритематозном кандидозных стоматитах уровни увеличения показателей протеолиза относительно контроля составили соответственно 87,65%($P \leq 0,05$) - 82,09%($P \leq 0,05$); 48,99%($P \leq 0,05$) - 45,00%($P \leq 0,05$); 40,0 % ($P \leq 0,05$)– 40,0 % ($P \leq 0,05$); 70,97%($P \leq 0,05$) - 58,06%($P \leq 0,05$); 65,79%($P \leq 0,05$)-51,32%($P \leq 0,05$). Максимальное увеличение протеолитических процессов регистрировалось у пациентов с обострением хронических форм заболевания, соответствующие увеличения составили 196,91%($P \leq 0,05$); 162,12%($P \leq 0,05$); 100,0% ($P \leq 0,05$); 251,61% ($P \leq 0,05$) и 264,47% ($P \leq 0,05$).

Протеиназы слюны: калликреин, катепсины в норме характеризует низкий уровень активности, так как в слюне отсутствуют ингибиторные протеиназы белковой природы, которые гидролизуют белки подобно трипсину, обладают и эстеразной активностью.

Повышение активности нейтрофильной эластазы в ротовой жидкости является прогностически неблагоприятным маркером активности воспалительного процесса. Ткани организма защищены от действия протеаз ингибиторами протеолиза. Соотношение этих систем взаимного действия находится в строгом динамическом равновесии и каждой из них отводится роль в жизнедеятельности организма. Ингибиторы протеолиза задерживают преждевременную активацию протеаз, защищая ткани от протеолиза микробными ферментами, регулируя свертывающую систему крови и фибринолиз, влияя на артериальное давление и проницаемость сосудов. Очевидно, что изучение активности ингибиторов протеолиза поможет составить наиболее полную картину роли протеиназ-ингибиторной системы в развитии кандидозного стоматита полости рта.

У пациента с кандидозным стоматитом в ротовой жидкости наблюдается разнонаправленные изменения активности ингибиторов протеиназ: повышение при острых и снижение при хронических формах кандидоза СОПР. При остром поражении СОПР (острый псевдомембранозный и эритематозный и кандидозные стоматиты) активность $\alpha 1$ – ПГ и $\alpha 2$ – МГ увеличены соответственно на 82,61%($P \leq 0,05$)-83,33%($P \leq 0,05$) и 78,26%($P \leq 0,05$)-66,67%($P \leq 0,05$); при хроническом гиперпластическом и эритематозном кандидозных стоматитах уровни снижения показателей активности ингибиторов протеиназ относительно контроля составили контроля 21,74% ($P \leq 0,05$) - 33,33% ($P \leq 0,05$) и 17,39%($P \leq 0,05$) -

16,67%(P≤0,05). Максимальная активность ингибиторов протеиназ установлена у пациентов с обострением хронических форм заболевания-47,83%(P≤0,05) - 66,67% (P≤0,05) (табл. 1). Ингибиторы протеолитических ферментов обеспечивают защиту от протеиназ бактериального происхождения. При остром псевдомембранозном и эритематозном и кандидозных стоматитах рост протеолитической активности со-

провождается аналогичным ростом ингибиторов протеиназ, которые, скорее всего, способны компенсировать увеличение активности протеиназ (рис. 1). При хронизации процесса на локальном уровне отмечается формирование выраженного дисбаланса в изучаемой системе, который характеризуется дальнейшим ростом протеолитической активности на фоне снижения ингибиторов протеиназ.

Таблица 1.

Показатели каллекреин-ингибиторной системы ротовой жидкости у пациентов с кандидозным стоматитом

№	Показатель	контроль	В 37.00 кандидозный стоматит				Обострение хронического кандидоза
			В 37.00	В 37.01	В 37.02	В 37.03	
1	Калликреин мед/мл	1,62±0,07	3,82±0,14*	3,92±0,16*	3,04±0,12**	2,95±0,13*	4,81±0,22**
2	Прекаликреин мед/мл	34,11±1,67	72,32±2,65*	71,81±3,01*	50,82±2,33*	49,46±2,38*	85,41±2,65**
3	Лейкоцитарная эластаза нМ/мин /мл	0,05±0,01	0,09±0,002*	0,08±0,001*	0,07±0,001*	0,007±0,001*	0,10±0,03**
4	Катепсин УЕ/мл	0,31±0,01	0,68±0,02*	0,72±0,03*	0,53±0,02*	0,49±0,01*	1,09±0,04**
5	Общая протеолитическая активность мк моль/ мин мл	0,76±0,02	1,83±0,04*	1,92±0,06*	1,26±0,04*	1,15±0,03*	2,77±0,12**
6	α 1-ПГ/УЕ/мл	0,23±0,05	0,42±0,02*	0,41±0,01*	0,18±0,006*	0,19±0,002*	0,11±0,09**
7	α 2-МГ/УЕ/мл	0,06±0,001	0,11±0,001*	0,10±0,001*	0,04±0,001*	0,05±0,001*	0,02±0,001**

Примечание: ● - P < 0,05 по отношению к контролю; * - P < 0,05 по отношению к острой форме; ** - P < 0,05 по отношению к хронической форме

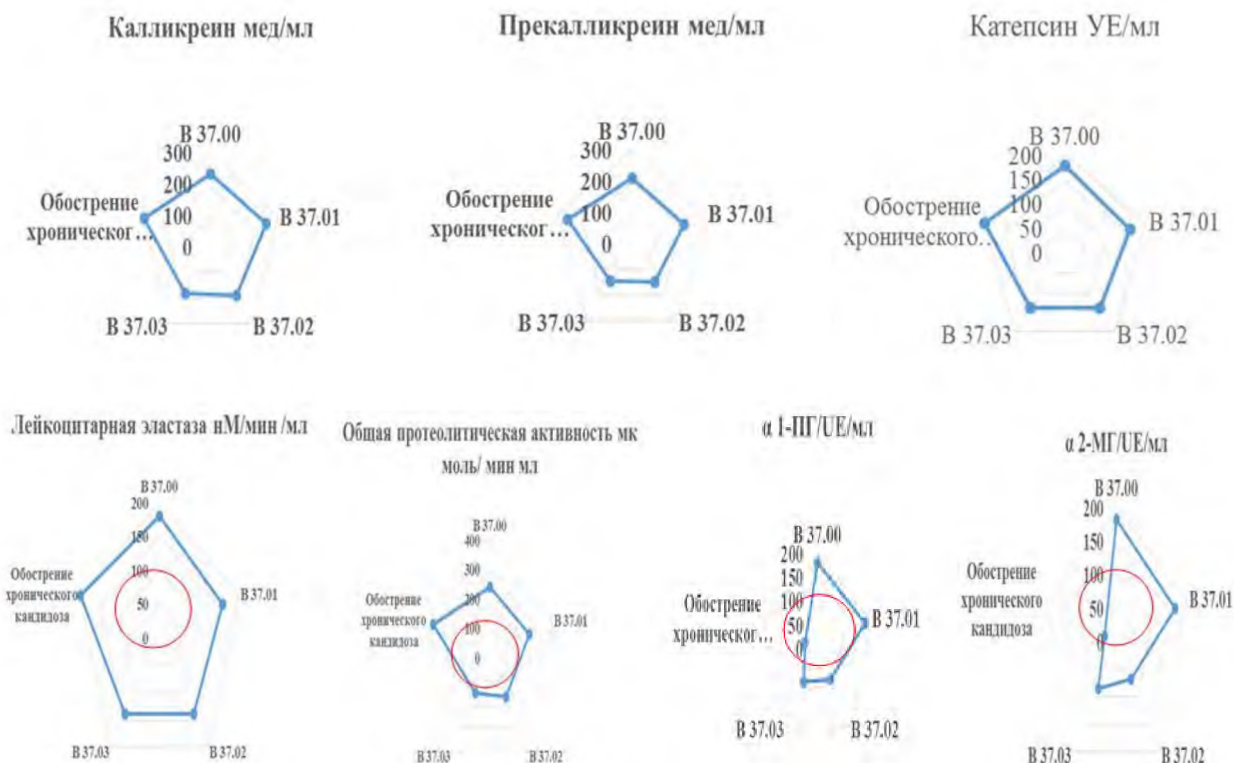


Рис. 1. Динамика показателей протеиназ-ингибиторной системы ротовой жидкости у пациентов с различными клиническими течениями кандидозного стоматита СОГР (в% по отношению к контролю)

Полученные данные о снижении содержания антипротеиназного потенциала дают основание полагать, что при прогрессии хронизации кандидозного поражения процесса возникает выраженное истощение защитных свойств локальной антипротеиназной системы, которое может быть связано как с чрезмерным потреблением ингибиторов протеиназ в очаге воспаления, так и с уменьшением синтеза и секреции местных ингибиторов вследствие повреждения слизистой оболочки [4,7,9]. Таким образом, полученные результаты исследования показателей неспецифических протеиназ и их эндогенных ингибиторов при кандидозном поражении СОПР в ротовой жидкости позволяют оценить степень выраженности воспалительного процесса, риск хронизации и обострения хронического поражения. Таким образом, уровень реагирования калликреин-кининовой системы зависит от длительности заболевания. Подобные изменения активности калликреин-кининовой системы свидетельствуют об адапционно-приспособительном характере физиологических изменений при хроническом течении, активации системы с адекватным ответом системы ингибирования при остром поражении с включением системы «протеиназы — ингибиторы протеиназ» и срыве адаптационных механизмов при обострении хронического процесса. В результате проведенных исследований установлена важная роль калликреиновой системы, активности протеолитических процессов и снижения ингибиторов протеолиза в патогенезе воспаления инициированного кандидозным поражением СОПР.

Выводы. Протеиназы и их ингибиторы играют важную роль в патогенезе кандидозного поражения СОПР. Увеличение калликреина, прекалликреина, общей протеолизитическая активность, катепсина и эластазы в ротовой жидкости инициирует системный уровень воспалительного процесса. Повышение активности $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора, $\alpha 2$ - макроглобулина является компенсаторной реакцией на активацию протеиназ при остром течении процесса. При низкой активности антипротеиназных ингибиторов возрастает риск хронизации процесса СОПР

Литература:

1. Александрова Н.А. Взаимодействие энтерококков, кандид и мукозальных эпителиоцитов в экспериментальных системах: Автореф. дис. к.м.н. Нижний-Новгород, 2017. – 25с.
2. Довнар А.Г. Кандидоз слизистой оболочки полости рта. Подходы к терапии./ А.Г. Довнар, Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова // Стоматологический журнал. – 2017. – №2. – С.137–140.
3. Казеко Л.А. Грибковая инфекция ротовой полости. Часть I / Л.А. Казеко, Л.Л. Александрова,

А.Г. Довнар // Медицинский журнал. – 2014. - № 1. – С. 21-25.

4. Кочнева Е. В. Определение факторов патогенности грибов *Candida albicans* и их роль в развитие инфекционного процесса / Е. В. Кочнева // Актуальные вопросы современной медицины: сборник научных трудов по итогам межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием, Екатеринбург, март 2014 г. / ИЦРОН. – Екатеринбург, 2014. – С. 110–113

5. Николенко М.В., Тимохина Т.Х. Новый подход к изучению биологической активности *Candida krusei* // Вестник Тюменского государственного университета. 2012. - №6. - С.164 – 170.

6. Сахарук Н.А., Козловская В.В. Кандидоз: этиология, клиника, диагностика, лечение. Витебск, 2010. - 191 с.

7. Kaplan A.P, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol* (2014) 121:41–89. doi:10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7

8. Czokato-Plichta M., Skibinska E., Kosiorek P., Musial W.J. Kallikrein-kinin system activation and its interaction with other plasma hemostatic components in the coronary artery disease // *Rocz. Acad. Med. Bialymst.* – 2011.- V.46. – P. 209-224.

9. Csuka D, Veszeli N, Imreh E, Zotter Z, Skopal J, Prohaszka Z, et al. Comprehensive study into the activation of the plasma enzyme systems during attacks of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis* (2015) 10:132. doi:10.1186/s13023-015-0351-5.

ИЗУЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРОТЕОЛИЗА – АНТИПРОТЕОЛИЗА В РАЗВИТИИ КАНДИДОЗНОГО СТОМАТИТА ПОЛОСТИ РТА

С.Х. ЮСУПАЛИХОДЖАЕВА,
О.Е. БЕКЖАНОВА

Протеиназы и их ингибиторы играют важную роль в патогенезе кандидозного поражения СОПР. Увеличение калликреина, прекалликреина, общей протеолизитическая активность, катепсина и эластазы в ротовой жидкости инициирует системный уровень воспалительного процесса. Повышение активности $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора, $\alpha 2$ - макроглобулина является компенсаторной реакцией на активацию протеиназ при остром течении процесса. При низкой активности антипротеиназных ингибиторов возрастает риск хронизации процесса СОПР.

Ключевые слова: кандидоз, слизистая оболочка полости рта, кандидозный стоматит, биомаркеры.