



## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ ИММУОМОДУЛЯТОРА ГЕПОН НА ФНО- $\alpha$ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

*Рахматов Олим Бобомуродович*

Бухарский государственный медицинский институт, город Бухара, Узбекистан

### ✓ Резюме

Наблюдения проводились у 50 больных кожным (зоонозным) лейшманиозом в возрасте от 1 года до 40 лет. Диагноз кожного лейшманиоза у всех больных был подтвержден клиническим, эпидемиологическим и паразитологическим методами.

При изучении уровня ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) в крови до и после перорального и местного применения иммуномодулятора «Гефон» в течение 15 дней содержание ФНО- $\alpha$  у 26 пациентов основной группы достоверно изменилось по сравнению с 24 пациентами контрольной группы.

Исследование уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови по возрастному показателю и по количеству ран установлено, что количество уровня ФНО- $\alpha$  у лиц моложе 20 лет достоверно отличалось от такового у лиц в возрасте 20–40 лет.

**Ключевые слова:** зоонозный лейшманиоз; иммуномодулятор Гефон; ФНО- $\alpha$  (фактор опухоли некроза- $\alpha$ ).

## STUDYING THE EFFECT OF THE IMMUNOMODULATOR GEPON ON TNF- $\alpha$ IN THE SERUM OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH CUTANEOUS LEISHMANIASIS

*Rakhmatov Olim Bobomurodovich*

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

### ✓ Resume

Observations were carried out in 50 patients with cutaneous (zoonotic) leishmaniasis aged from 1 to 40 years. The diagnosis of cutaneous leishmaniasis in all patients was confirmed by clinical, epidemiological and parasitological methods. When studying the level of TNF- $\alpha$  ( $\alpha$ -factor of tumor necrosis) in the blood before and after oral and local use of the immunomodulator "Gepon" for 15 days, the content of TNF- $\alpha$  in 26 patients of the main group significantly changed compared to 24 patients in the control group. The study of the level of TNF- $\alpha$  in blood serum by age and by the number of wounds found that the amount of TNF- $\alpha$  level in persons younger than 20 years was significantly different from that in persons aged 20–40 years.

**Key words:** zoonotic leishmaniasis; immunomodulator Gepon; TNF- $\alpha$  (factor of tumor necrosis- $\alpha$ ).

## TERI LEYSHMANIOZI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNING QONI ZARDOBIDAGI TNF-A GA IMMUNOMODULATOR GEPON TA'SIRINI O'RGANISH

*Rahmatov Olim Bobomurodovich*

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O'zbekiston

### ✓ Rezyume

Kutanoz (zoonotik) leyshmaniozli 1 yoshdan 40 yoshgacha bo'lgan 50 nafar bemorda kuzatuvlar o'tkazildi. Barcha bemorlarda teri leyshmaniozi tashxisi klinik, epidemiologik va parazitologik usullar bilan tasdiqlangan.

15 kun davomida "Gepon" immunomodulyatorini og'iz orqali va mahalliy qo'llashdan oldin va keyin qondagi TNF- $\alpha$  (o'simta nekrozi omili- $\alpha$ ) darajasini o'rganishda asosiy guruhning 26 bemorida TNF- $\alpha$  tarkibi sezilarli darajada o'zgargan. nazorat guruhidagi 24 bemor bilan solishtirganda.

Qon zardobidagi TNF- $\alpha$  darajasini yosh va yaralar soni bo'yicha o'rganish shuni ko'rsatdiki, 20 yoshgacha bo'lgan odamlarda TNF- $\alpha$  darajasi 20-40 yoshdagi odamlardagidan sezilarli darajada farq qiladi.

**Kalit so'zlar:** zoonoz leyshmanioz; immunomodulyator Gepon; TNF- $\alpha$  (o'simta nekrozi omil- $\alpha$ ).

## Актуальность

Существует множество исследований по совершенствованию лечения кожного лейшманиоза и сокращению его продолжительности [1,2,3,9,11,12].

Эндемическая, а в ряде случаев и эпидемическая форма кожного лейшманиоза, с древнейших времен распространенная в странах Центральной, Западной, Восточной, Северной и Южной Азии, наносила и продолжает наносить экономический ущерб в своем развитии во многих странах.

Сезонность и длительная персистенция заболевания вызывают социальные проблемы у населения. Поскольку очагами этого заболевания являются грызуны, обитающие в бескрайних пустынях и степях, и комары-переносчики, профилактические меры по предупреждению этого заболевания недостаточны.

Методы краткосрочного лечения заболевания являются недостаточно эффективны. Одной из актуальных проблем является отсутствие производства группа препаратов, воздействующих на лейшманию и менее вредных для человека [5,6,8,9,10].

Глобальное потепление погоды во всем мире в последние годы привело к расширению географии заболевания. В частности, в Узбекистане заболеваемость встречается на август-октябрь, но в последние 2-3 года этот период приходится на июнь-ноябрь [1,2].

При отдельном изучении результатов местного и общего применения препарата Гепон влияние на абсолютные и относительные значения лимфоцитов в крови оказалось значительным.

Установлено, что влияние приема препарата Гепон на относительное и абсолютное значение лимфоцитов в крови было более выраженным у больных применивших местно и приема внутрь в течение 15-16 дней, чем у больных, рекомендованных только приема внутрь, и только у местного применения в течение 15-16 дней [1].

Установлено, что положительный эффект от местного применения метиленового синего с АЛТ-Восток модель-03 и иммуномодулятором Гепон продлевает узловую и эрозивную стадии зоонозного лейшманиоза, с этим сокращает продолжительность периода изъязвления и общего продолжительности заболевания [1, 2].

Внутривенная лазерная терапия у больных зоонозным лейшманиозом не имела побочных эффектов. Благодаря положительному влиянию на количество цитокинов ускоряется заживление ран и приводит к более быстрому переходу в период рубцевания [3, 7, 9].

Увеличение туризма и миграция работающего населения также будут играть важную роль в будущем для распространении болезни [11].

Гепон усиливает синтез антител против любого антигена инфекционной этиологии. Препарат значительно повышает эффективность защитного иммунитета в отношении различных инфекций и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, пептиды оказывают противовирусное действие на инфицированные вирусами клетки человека, обладают противовирусной активностью в отношении гепатита С, герпеса 1 и 2 типов, бешенства, инфекций, передающихся половым путем, и могут быть использованы при лечении острых гнойных заболеваний, а также послеоперационных инфекций [13, 14, 15].

Лейшманиоз образует сильно модифицированные вакуоли внутри фагоцитов, которые сохраняют свои пролиферативные и резистентные свойства [15, 16, 21,22].

Часто стратегии выживания паразитов нарушаются передачей цитокинов и другими сигнальными способами в клетке, чтобы предотвратить инвазию фагоцитов.

Как только паразиты попадают в макрофаги, у каждого из них есть свой уникальный способ снижения активности макрофагов. Некоторые типы лейшманиоза изменяют коммуникационную систему макрофагов, которые их заражают, или прекращают выработку цитокинов и микробиотических молекул (оксида азота, активных форм кислорода) и нарушают антигенность [16, 17, 18, 19, 21, 23, 27].

Воспалительная реакция представляет собой неспецифическую защитную реакцию организма, что в свою очередь проявляется увеличением количества гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов в воспалительном очаге. Первый этап индукции воспалительной реакции связан с активацией противовоспалительных цитокинов (в частности, факторов некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )) [4].

ФНО- $\alpha$  и ФНО- $\beta$  представляют собой два структурно родственных цитокина, способных разрушать чувствительные клетки (обычно опухолевые клетки) *in vitro* в условиях *in vitro* [20].

ФНО- $\alpha$  является основным проапоптогенным цитокином. Они приводят к апоптозу клеток крови. Синтез ФНО макрофагами усиливается при различных заболеваниях. Эти цитокины также продуцируются Т-клетками периферической крови при активации рецепторами CD2 или CD3 в присутствии интерлейкина-2 [25].

ФНО -  $\alpha$  считается важным полипептидным медиатором воспаления и клеточного иммунного ответа [26].

**Цель исследования:** Сравнительное определение уровня ФНО- $\alpha$  у больных с кожным лейшманиозом в периоде до изъязвления и на 15-е сутки изъязвления.

Выявление изменений содержания ФНО- $\alpha$  в крови после применения иммуномодулятора Гепон в течение 15 дней с момента изъязвления местном и пероральном у больных с кожным лейшманиозом.

Определение уровня ФНО- $\alpha$  в крови в зависимости от количества очагов поражения у больных с кожным лейшманиозом.

Определение уровня ФНО- $\alpha$  в крови в зависимости от возраста и количества очагов поражения у больных с кожным лейшманиозом.

### Материал и методы

Определение количества ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови во всех группах больных проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа с помощью реактива «Вектор-бест» (Россия) на приборе ИММУЛИТЕ 1000.

Изучены изменения количества ФНО- $\alpha$  в динамике сыворотке крови у 24 больных кожным лейшманиозом в первые сутки изъязвляющем периоде и на 15-й день изъязвления (контрольная группа).

Изучено в динамике изменения уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у 26 больных кожным лейшманиозом до введения иммуномодулятора Гепон и после приема 10 мг 1 раз внутрь и после местного применения 2 мг 1 раз в течение 15 дней (основная группа больных).

Определение количества ФНО- $\alpha$  в крови на 15-й день болезни у 10 больных кожным лейшманиозом с количеством ран до 3 штук, у 10 больных кожным лейшманиозом с количеством ран 3-6, и у 10 больных с количеством ран больше 6 штук больных с кожным лейшманиозом.

Изучить количество ФНО- $\alpha$  в крови на 15-е сутки периода изъязвления у больных в возрасте до 10 лет при числе ран 3, при числе ран 3-6 и у 10 больных с количеством ранений более 6 штук у больных с кожным лейшманиозом.

Изучить динамику изменения количества ФНО- $\alpha$  в крови на 15-й сутки изъязвления у больных в возрасте 10-20 лет при числе ран до 3, у больных с числом ран 3-6 штук и 10 пациентов с числом ран более 6 штук.

Изучить количество ФНО- $\alpha$  в крови на 15-16-е сутки после изъязвления у 10 больных с числом ран до 3, у 10 больных с числом ран 3-6, у 10 пациентов с числом ран более 6 больных с кожным лейшманиозом в возрасте 20-40 лет.

### Результат и обсуждение

В исследуемых районах Бухарской области в летне-осенний сезон 2018-2021 гг. с подтвержденным диагнозом кожного лейшманиоза клинико-лабораторными и эпидемиологическими методами было обследовано 50 больных в возрасте от 1 года до 40 лет.

Проанализированы в динамике изменения показатели количества ФНО- $\alpha$  до и после местного и общем введении препарата Гепон.

Статистические методы. Для изучения достоверности полученных данных в результате исследования с помощью критериальных методов предложенных А.А. Воробьевым и И.П. Ашмарином были найдены М-среднее значение, m-средняя ошибка и разность R -надежности. Разница R-надежности получено из таблицы Стюарда.

С целью уточнения результатов и выявления изменений в динамике количества ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови в каждой группе больных определили первые дни периоде изъязвления и после начала лечения через 15-16 дней.

Результаты показали, что уровень ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у больных, не получавших иммуномодулятор Гепон, на 1-2-е сутки в периоде изъязвления составил  $17,75 \pm 0,001$ , а на 15-16-е сутки изъязвления -  $22,06 \pm 0,02$ . Этот показатель в сыворотке крови у получавших иммуномодулятора Гепон составил  $33,26 \pm 0,64$  на 15-16-е сутки периоде изъязвления.

Таблица №1

**Количества ФНО-α в сыворотке крови у больных с кожным лейшманиозом не получивших (контрольная группа) и получивших иммуномодулятора Гепон (основная группа)**

| Группы                     | Контрольная группа (n=24) $M_1 \pm m_1$ |                          | Основная группа (n=26) $M_2 \pm m_2$ |                          |
|----------------------------|---|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
|                            | Первые дни<br>изъязвления               | 15-16 дни<br>изъязвления | Первые дни<br>изъязвления            | 15-16 дни<br>изъязвления |
| Количества<br>ФНО-α пкг/мл | 17,75±0,001                             | 22,06±0,02               | 17,73±0,03                           | 33,26±0,64               |

При изучении до применения иммуномодулятора Гепон и после местном и пероральном введении в течение 15 дней определяли показатели содержания ФНО-α в сыворотке крови. Основной группе больных с кожным лейшманиозом показатели ФНО-α в сыворотке крови были достоверно выше, чем в контрольной группе.

При изучение больных с кожным лейшманиозом в сыворотки крови ФНО-α составляла 22,2±0,9 у 10 больных с числом язв до 3 штуки на 15-16-е сутки болезни, 24,42±0,74 при язвах с 3-6 штук, при числе более 6 язвы показатель был 27±0,73.

Таблица №2

**Количества ФНО-α в сыворотке крови у больных с кожным лейшманиозом в зависимости количества язв (15-16 день изъязвления)**

| Количества ФНО-α (пкг/мл) в сыворотке крови у больных с кожным лейшманиозом в зависимости язв |               |                |
|---|---------------|----------------|
| Язвы до 3 штук  | Язвы 3-6 штук | Язвы 6 и более |
| 22,2±0,9  | 24,42±0,74    | 27±0,73        |

При изучении в зависимости от количества ран показателей ФНО-α в сыворотке крови значительно менялись.

При изучении количества ФНО-α в сыворотке крови больных кожным лейшманиозом в зависимости от возраста и количества поражений ФНО-α в сыворотке крови детей до 10 лет показало 23,37±0,75 при числе язв 3. При количестве язв 3-6 штук получили 25,37±0,88 и при числе ран более 6 штук 31,3±1,3 результат.

В возрасте 10-20 лет с количеством язв до 3 штуки показатели ФНО-α в сыворотке крови было 24±0,6, а при количества язв 3-6 штук показатель составляла 26,2±0,41, Когда количества язв имел больше 6, он имел показатель 31,57 ± 1,35. У лиц возрасте 20–40 лет количество язв до 3 штук показатель ФНО-α составлял 16,36 ± 0,74, при числе язв 3-6 штук 19,51 ± 0,86, при количестве язв 6 и более 21,25 ± 0,87.

Таблица №3

**Показатель ФНО-α у болных с кожным лейшманиозом в зависимости количества язв и возраста (15-16 день изъязвления)**

| Показатель ФНО-α в сыворотке крови | Показатель ФНО-α у больных с кожным лейшманиозом в зависимости количества язв и возраста |            |            |
|------------------------------------|--|------------|------------|
|                                    | До 10 лет  | 10-20 лет  | 20-40 лет  |
| Количества язв до 3 штук (n=10)    | 23,37±0,75   | 24±0,6     | 16,36±0,74 |
| Количества язв 3-6 штук (n=10)     | 25,37±0,88   | 26,2±0,41  | 19,51±0,86 |
| Количества язв более 6 штук (n=10) | 31,3±1,3   | 31,57±1,35 | 21,25±0,87 |

При сравнении уровня ФНО-α в сыворотке крови у больных кожным лейшманиозом с возрастом и больше количеством язв было установлено, что количество ФНО-α в сыворотке крови у лиц моложе 20 лет и больших количеств язв было повышено, чем в возрасте 20-40 лет.

В свою очередь, большое количество поражений позволило сделать вывод об ускорении формирования клеточного и гуморального иммунитета к заболеванию.

### Заключение

При изучении уровня ФНО- $\alpha$  в крови до и после начала местного и перорального применения иммуномодуляторов «Гепон» в течение 15 дней уровни ФНО- $\alpha$  в крови больных основной группы достоверно изменились по сравнению с контрольным. Было обнаружено, что уровни ФНО- $\alpha$  в сыворотке значительно изменены у лиц с большим количеством поражений и у лиц моложе 20 лет.

Достоверно выявлены изменения вышеуказанных показателей ( $R < 0,05 < 0,001$ ).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Raxmatov O.B., Obloqulov A.R. Evaluation of changes in blood lymphocytes when using gepon immunomodulators in patients with skin leishmaniasis. *Журнал новый день в медицине 2022 год 2(40) стр. 76-81.*
2. Olim Bobomurodovich Rakhmatov, Improving the principles of treatment in patients with zoonotic leishmaniasis with the immunomodulator gepon and methylene blue using the alt-vostok device., 2021/9, журнал *湖南大学学报 (自然科学版)* tom 48, nomer 9
3. Farxod A Maxmudov, Olim B Raxmatov, Ixtiyor I Latipov, Mirabbos K Rustamov, Gulnoza S S'harapova, Intravenous laser blood irradiation in the complex treatment of patients with cutaneous leishmaniasis. data publikatsii 2021/9, журнал *湖南大学学报 (自然科学版)*, tom 48, nomer 9
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г.Н. Дранник. - 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010.- 547 с.
5. The use of "Sulfacet-r"-gel in combination with zinc ointment to determine its effectiveness against acne disease. O.B Raxmatov, N.D Xayitova, 2021/12/4, Central asian journal of medical and natural sciences, tom 2, nomer 6, стр. 227-230.
6. To identify genetic tendency of tendency of teenagers to acne and to evaluate the efficiency of zinc for the purpose of its prophylactic. O.B Raxmatov, N.D Xayitova, 2020, журнал *Новый день в медицине 4*, стр. 129-132.
7. Analysis of registered patients diagnosed with gonorrhea in bukhara region and a method for comparing the effectiveness of the drugs used depending on the clinical course of . J.H Ozodov, O.B Raxmatov, 2020, *Журнал новый день в медицине №4*, стр, 293-297.
8. Patients with a diagnosis of gonorrhea are registered in bukhara region and depending on the clinical course of the disease, separation into age and gender. O.B Raxmatov, J. X Ozodov, N.D Xayitova, data publikatsii, 2020, *Журнал новый день в медицине №1*, стр. 347-350
9. Buxoro viloyatida atopik dermatit kasalligi bilan kasallanganlarning yoshga va jinsga nisbatan ajratilishi O.B Raxmatov, D.A Yusupov, 2021, *Журнал новый день в медицине №2*, стр. 1718-1729
10. Improving the principles of treatment in patients with zoonotic leishmaniasis with the immunomodulator gepon and methylene blue using the alt vostok apparatus. Rakhmatov Olim Bobomurodovich, Khus'hvaktova Madina Farkhodovna, data publikatsii 2021/1/31, журнал *the american journal of medical sciences and pharmaceutical research*, tom-3, №01, стр. 147-151
11. Assessment of skin and mucosal changes during acute illness and remission of Covid-19 patients. M.F Xus'hvaqtova, O.B Raxmatov, data publikatsii 2021/10/30, журнал *Central asian journal of medical and natural sciences*, stranitsy 288-291
12. Ранняя диагностика и совершенствование принципов лечения у больных с кожным лейшманиозом. Олим Бобомуродович Рахматов, Мадина Фарходовна Хушвактова, дата публикации 2018, журнал *Биология и интегративная медицина*, №11
13. Leishmanioz, epidemiologiya, klinik namoyon bo'lishi, diagnostika va davosi. A.Yu. Rodin, A.V. Smirnov. *Vestnik VolGMU*, стр. 181-183.
14. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. Silin, D.S., Lyubomska, O.V., Yers'hov, F.I., Frolov, V.M., Kutsyna, G., *Current pharmaceutical design*, 2009. 15(11): p. 1238-1247. DOI: 10.2174/138161209787846847.

15. Иммуномодуляторы Иммуномакс и Гепон в комплексном лечении больных с острой гнойной хирургической инфекцией Чадаев, А.П., Нурписов, А.М., Пичугин, А.В., Атауллаханов, Р.И., . Русский медицинский журнал, 2004. 12(24): п. 1427-1433.
16. Experimental and clinical study of immunomodulators Immunomax and Gepon in complex treatment of acute purulent surgical infection. Chadaev, A.P., Nurpisov, A.M., Antibiotiki i khimioterapiia [Antibiotics chemotherapy], 2004. 49(7): p. 9-16.
17. The biogenesis and properties of the parasitophorous vacuoles that harbour Leishmania in murine macrophages. (Antoine J. C., Prina Ye., Lang T., Courret N. (angl.)// Trends in microbiology. — 1998. — Vol. 6, no. 10. — P. 392—401. — PMID 9807783.)
18. Subversion of host cell signalling by the protozoan parasite Leishmania. (Gregory D. J., Olivier M. (angl.)// Parasitology. — 2005. — Vol. 130 Suppl. — P. 27—35. — doi: 10.1017/S0031182005008139. — PMID 16281989. )
19. The immunopathogenesis of atopic dermatitis and strategy of immunotherapy. Maxmudov, F. A., & Latipov, I. I. (2019). *Новый день в медицине*, (4), 53-57.
20. Hoofnagle J.H. Therapy of viral hepatitis / J.H. Hoofnagle // Digestion. — 1998. — № 59. — P. 563—578.
21. Evaluation of the quality of life of vitiligo patients by the effectiveness of combination therapy using the dermatology life quality index (dlqi). Latipov, I. I., Axmedovich, M. F., & Hamza o'g'li, O. J. (2021). *Web of Scientist: International Scientific Research Journal*, 2(10), 55-63.
22. Атопический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии. Махмудов, Ф. А., & Латипов, И. И. (2019). *Новый день в медицине*, (4), 195-200.
23. Karimkulovich, R. M., & Axmedovich, M. F. (2021). The use of Retinoids in the Approach to the Cosmetic Treatment of Acne. *Central Asian Journal Of Medical And Natural Sciences*, 2(6), 44-48.
24. Шаропова, Г. С. (2022). Изучит эффективности экстракта Алое при местном применения Зоонозного Лейшманиоза. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES*, 3(1), 216-220.
25. Lorre K, Fransen L, Ceuppens JL. Interleukin-2 induces tumor necrosis factor-alpha production by activated human T cells via a cyclosporin-sensitive pathway. *Eur Cytokine Netw.*1992;3(3):321–30.
26. Щичкин В.П. Патогенетические значения цитокинов и перспективы цитокиновой (антицитокиновой) терапии /В.П. Щичкин// Иммунология. — 1998. — №2. — С. 9—13.
27. Ozodov J.H., Raxmatov O.B., Analysis of regeistered patients diagnosed with gonorrhea in Bukhara region and a method for comparing the effectiveness of the drugs used depending on the clinical of the disease //New Day in Medicine 4(32)2020 293-297 <https://cutt.ly/wzwhiMb>
28. Support of the Immunomodulator Hepon in Patients with Skin Leukemia in the Blood Analysis of Changes in V-lymphocytes and Natural Killer Cells, O. B. Rakhmatov. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2022, 12(5): 502-505. <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20221205.11.html>

**Поступила 09.09.2022**