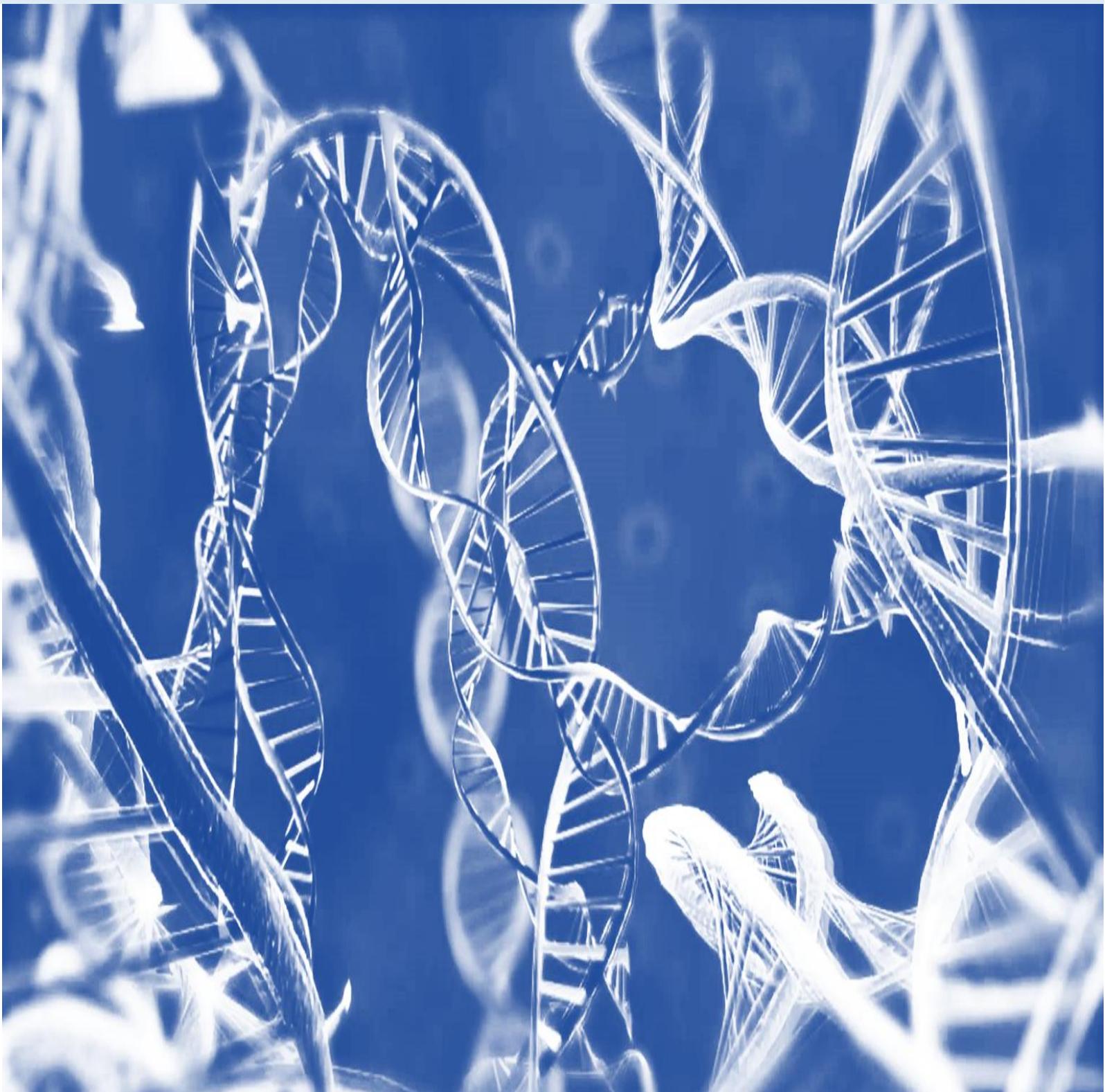




**BIOINTEGMED**

Электронный научный журнал

***БИОЛОГИЯ И  
ИНТЕГРАТИВНАЯ  
МЕДИЦИНА***



**№ 6 – ноябрь-декабрь (65) 2023**

## Редколлегия журнала «Биология и интегративная медицина»

**1. Каюмов У.К.** - профессор, доктор медицинских наук, член корреспондент Российской академии Естествознания, заведующий кафедрой Внутренних болезней и телемедицины Ташкентского Института Усовершенствования Врачей.

**2. Шарипова Х.Я.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Таджикского Государственного медицинского университета, Душанбе, Таджикистан

**3. Гулин А.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и фармакологии медицинского института Тамбовского Государственного университета им. Г.Р.Державина, Тамбов, РФ

**4. Meri Alania** – Dr. of Pharmaceutical Sciences level Kutateladze Institute of Pharmacochimistry

**5. Бадриддинова М.Н.** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней и эндокринологии Бухарского государственного медицинского института.

**6. Шукуров Ф.А.** – профессор, доктор медицинских наук, академик Российской Экологической Академии, зав. кафедрой нормальной физиологии Таджикского Государственного медицинского университета, Душанбе, Таджикистан

**7. Тешаев Ш.Ж.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры Анатомии, клинической анатомии (ОХТА) Бухарского государственного медицинского института

**8. Мирходжаев И.А.** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Бухарского государственного медицинского института

**9. Бакаев С.Б.** - профессор, доктор биологических наук

**10. Тоиров М.Ш.** – руководитель ассоциации кардиологов Бухарской области

**11. Хамдамова М.Т.** - DSc, доцент кафедры акушерство и гинекологии Бухарского государственного медицинского института

**12. Жураева Х.И.** – кандидат медицинских наук ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии Бухарского государственного медицинского института

**13. Баймурадов Р.Р.** - PhD, заведующий кафедрой анатомии, клинической анатомии (ОХТА) Бухарского государственного медицинского института

**14. Нурбоев Ф.Э.** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Бухарского государственного медицинского института.

**15. Муаззамов Б.Р.** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Бухарского государственного медицинского института.

**16. Комилов С.О.** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии, урологии Бухарского государственного медицинского института.

**17. Муаззамов Б.Б.** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии, урологии Бухарского государственного медицинского института.

**18. Саидова Л.Б.** - кандидат медицинских наук ассистент кафедры внутренних болезней и эндокринологии Бухарского государственного медицинского института

**19. Тастанова Г.Э.** - кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анатомии, клинической анатомии (ОХТА) Ташкентского государственного стоматологического института

**20. Хамчиев К.М.** - кандидат медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии НАО "Медицинский университет Астана", Нур-Султан, Казахстан

**21. Дорохов Е.В.** - кандидат медицинских наук, зав. кафедрой нормальной физиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, РФ

**22. Газиев К.У.** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии, урологии Бухарского государственного медицинского института

**23. Каюмов Х.Н.** - DSc, доцент, заведующий кафедрой народной медицины и профессиональных заболеваний Бухарского государственного медицинского института

Агентство печати и информации Республики Узбекистан  
Свидетельство о государственной регистрации №1102 от  
06.05.2016 г.

Учредитель журнала - Малое частное предприятие «Магия  
здоровья»

Почтовый адрес – г. Бухара К. Муртазоева 10-57

Адрес в интернете <http://www.integmed.uz>

Электронная почта- [integrmed@mail.ru](mailto:integrmed@mail.ru)

ISSN - 2181-8827

## Содержание

<b>ШУКУРОВ Ф.А., ХАЛИМОВА Ф.Т.</b>	ЛЕКЦИИ ПО НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ. ЛЕКЦИЯ №13. ТЕМА: ПИЩЕВАРЕНИЕ, ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. ПИЩЕВАРЕНИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И В ЖЕЛУДКЕ. ФАЗЫ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКОТДЕЛЕНИЯ	<b>5</b>
<b>ШУКУРОВ Ф.А., ХАЛИМОВА Ф.Т.</b>	ЛЕКЦИИ ПО НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ. ЛЕКЦИЯ №14. ТЕМА: ПИЩЕВАРЕНИЕ В 12-ТИ ПЕРСТНОЙ КИШКЕ. ВНЕШЕСЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ. РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ПИЩЕВАРЕНИИ. ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОЩЕЙ, ПОДВЗДОШНОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКЕ. СЕКРЕЦИЯ КИШЕЧНОГО СОКА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ.	<b>28</b>
<b>ИРГАШЕВА ДЖ.З., АБДУЛЛОЗОДА С.М., ШУКУРОВ Ф.А., ХАЛИМОВА Ф.Т.</b>	ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕДИЦИНЕ (ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)	<b>43</b>
<b>ИРГАШЕВА ДЖ.З., АБДУЛЛОЗОДА С.М., ШУКУРОВ Ф.А., ХАЛИМОВА Ф.Т.</b>	МИРОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕКОТОРЫХ CD МАРКЕРОВ, СВЯЗАННЫХ СО СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	<b>69</b>
<b>САИДОВА М.Г., ГАНИЕВА М.Т., ХАЛИМОВА Ф.Т., КАРОМАТОВ И.ДЖ.</b>	ХРОНИЧЕСКАЯ УСТАЛОСТЬ, НАРУШЕНИЯ СНА И ИХ РОЛЬ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ	<b>89</b>
<b>РАДЖАБОВА Г.Б.</b>	КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ПРОЖИВАЮЩИХ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ	<b>119</b>
<b>ТУЛЯГАНОВ Б.С., ВОРОНИНА Н.В.</b>	ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И АКТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА FERULLA MOSCHATA	<b>151</b>
<b>КАРОМАТОВ И.ДЖ., БАЙМУРАДОВ Р.С.</b>	ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДРЕВНЕЙ МЕДИЦИНЫ МИРОБАЛАНЫ БЕЛЛЕРИЧЕСКИЕ	<b>165</b>

<b>КАРОМАТОВ И.ДЖ., БАЙМУРАДОВ Р.С., КОМИЛОВ С.О.</b>	<b>КАБУЛЬСКИЕ МИРОБАЛАНЫ – ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СВОЙСТВ ДРЕВНЕЙШЕГО ЛЕЧЕБНОГО РАСТЕНИЯ</b>	<b>182</b>
<b>САИДОВА М.Г., ХАЛИМОВА Ф.Т., ГАНИЕВА М.Т., КАРОМАТОВ И.ДЖ.</b>	<b>МЕСТО ФИТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНСОМНИЙ</b>	<b>224</b>

**ФИЗИОЛОГИЯ**

УДК: 612.1/.8

**ЛЕКЦИИ ПО НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ. ЛЕКЦИЯ №13.  
ТЕМА: ПИЩЕВАРЕНИЕ, ФУНКЦИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО  
ТРАКТА. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.  
ПИЩЕВАРЕНИЕ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И В ЖЕЛУДКЕ. ФАЗЫ  
ЖЕЛУДОЧНОГО СОКОТДЕЛЕНИЯ**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-5-27.

**ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВЕВИЧ**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*доктор медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**АННОТАЦИЯ**

**Цель** – знать основные функции пищеварительной системы, нейрогуморальные принципы ее регуляции, методы исследования, пищеварение в полости рта и желудка.

**Задачи** –

а) рассмотреть функции пищеварительного тракта (двигательная, секреторная, всасывательная, экскреторная и гормональная);

б) дать характеристику основным методам исследования в эксперименте (выведение протока слюнных желез, мнимое

кормление, изолированный желудочек по И.П. Павлову, изолированный кишечник по Тюри-Вела);

в) показать состав, свойство, количество слюны и его регуляцию;

г) показать состав, свойство, количество желудочного сока и его регуляцию;

д) указать на значение запального сока.

**Ключевые слова:** лекции по нормальной физиологии, физиология пищеварения, пищеварение в желудке, пищеварение в кишечнике.

**LECTURES ON NORMAL PHYSIOLOGY. LECTURE №13.  
SUBJECT: DIGESTION, FUNCTIONS OF THE DIGESTIVE TRACT.  
RESEARCH METHODS IN THE EXPERIMENT. DIGESTION IN THE  
MOUTH AND IN THE STOMACH. PHASES OF GASTRIC  
SECRETION.**

**SHUKUROV FIRUZ ABDUFATTOYEVICH**

*doctor of medical sciences, professor of department of normal physiology of the Tajik state medical university of Abu Ali Ibni Sino, Dushanbe, Republic of Tajikistan ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**KHALIMOVA FARIZA TURSUNBAYEVNA**

*doctor of medical sciences, assistant to department of normal physiology of the Tajik state medical university of Abu Ali Ibni Sino, Dushanbe, Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**ABSTRACT**

**The purpose** is to know the main functions of digestive system, the neurohumoral principles of her regulation, research methods, digestion in an oral cavity and a stomach.

**Tasks –**

a) to consider functions of a digestive tract (motive, sekretorny,

*vsasyvatelny, excretory and hormonal);*

*b) to give characteristic to the main methods of a research in an experiment (removal of a channel of salivary glands, imaginary feeding, the isolated ventricle according to I.P. Pavlov, the isolated intestines on Tiri-Vela);*

*c) to show structure, property, amount of saliva and his regulation;*

*d) to show structure, property, amount of gastric juice and its regulation;*

*e) to point out value of ignition juice.*

**Keywords:** *lectures on normal physiology, digestion physiology, digestion in a stomach, digestion in intestines.*

**НОРМАЛ ФИЗИОЛОГИЯ БЎЙИЧА МАЪРУЗАЛАР. МАЪРУЗА №13.  
МАВЗУ: ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ЖАРАЁНИ, ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ  
ТРАКТИНИНГ ВАЗИФАЛАРИ. ТАЖРИБАДАГИ ТАДҚИҚОТ  
УСУЛЛАРИ. ОҒИЗ БЎШЛИҒИ ВА ОШҚОЗОНДАГИ ҲАЗМ ҚИЛИШ  
ЖАРВЁНИ. ОШҚОЗОНДА ШИРА АЖРАЛИШИНING БОСҚИЧЛАРИ**

**ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВЕВИЧ**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси профессори,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**АННОТАЦИЯ**

**Мақсад** – овқат ҳазм қилиш тизимининг асосий вазифа-ларини, уларни нейрогуморал бошқарилиш принципларини, текши-

*риш усулларини, оғиз бўшлиғи ва ошқозондаги ҳазм қилиш жараёнини ўрганиш*

**Вазифалар –**

*а) овқат ҳазм қилиш трактининг вазифаларини кўриб чиқиш (ҳаракат, секретор, сўрилиш, экскретор ва гормонал);*

*б) тажрибага асосий текшириш усулларига таъриф бериш (сўлак безлари чиқарув найларини ажратиш, сунъий овқатлантириш, И.П. Павлов бўйича ажратилган ошқозон, Тери-Вел бўйича ажратилган ичак);*

*в) сўлак таркиби, хусусиятлари, миқдори ва бошқарилишини кўрсатиш;*

*г) ошқозон шираси таркиби, хусусиятлари, миқдори ва бошқарилишини кўрсатиш;*

*д) иштаҳа шираси аҳамиятини кўрсатиш.*

**Калит сўзлар:** *нормал физиология бўйича маърузалар, овқат ҳазм қилиш физиологияси, ошқозондаги ҳазм қилиш жараёни, ичакдаги ҳазм қилиш жараёни.*

**Содержание:**

Совокупность процессов, обеспечивающих механическую и химическую обработку пищи с последующим проникновением питательных веществ в кровь и лимфу и выделением балластных веществ (вещества, которые не смогли быть гидролизованы ферментами желудочно-кишечного тракта) и продуктов обмена (аммиак, мочеви́на и др.) называется *пищеварением*. Из определения следуют следующие основные функции пищеварительного тракта:

- 1) *двигательная, или моторная* – обеспечивает следующие процессы: а) измельчение пищи в ротовой полости (за счет акта жевания) и химуса в кишечнике (за счет ритмической сегментации); б) смешивание пищи с пищеварительными соками с образованием

пищевого комка (в полости рта) и химуса (в желудке); в) продвижение пищевого комка (за счет глотания из полости рта в пищевод и перистальтического движения из пищевода в желудок) и химуса (смесь пищевых веществ с желудочным соком) из желудка в 12-перстную кишку (за счет запирающего рефлекса) и по кишечнику (за счет перистальтического, или червеобразного движения). Двигательная функция осуществляется за счет мускулатуры пищеварительного аппарата;

2) *секреторная* обеспечивает химическую обработку пищи и химуса. Эта функция осуществляется за счет выработки железистыми клетками пищеварительных соков: слюны, желудочного сока, сока поджелудочной железы, кишечного сока и желчи. Эти соки содержат ферменты, которые расщепляют белки, жиры и углеводы на простые химические вещества. Все ферменты делятся на три основные группы: а) *протеазы*, которые расщепляют белки до аминокислот; б) *липазы* – расщепляют жиры до жирных кислот и глицерина; в) *карбогидразы* – расщепляют углеводы до моносахаридов. Минеральные соли, витамины и вода поступают в кровь в неизменном виде;

3) *всасывательная* функция обеспечивает проникновение различных веществ через стенку желудочно-кишечного тракта в кровь (аминокислоты, моносахариды, витамины, микроэлементы, вода) и лимфу (глицерин и жирные кислоты);

4) *эксcretорная*, или *выделительная* функция – обеспечивает выделение пищеварительными железами в полость желудочно-кишечного тракта продуктов обмена (аммиак, мочевины и др.), соли тяжелых металлов, лекарственные вещества, которые затем вместе с балластными веществами удаляются из организма;

5) *инкреторная*, или гормонообразовательная – благодаря этой функции в пищеварительном тракте образуются целый ряд

гормонов (гастрин, гистамин, секретин, холицистокинин-панкреозимин, энтерogaстрин, энтерogaстрон, виликинин и др.), которые влияют на моторную, секреторную и всасывательную функции желудочно-кишечного тракта.

В зависимости от локализации процесса пищеварения различают *внутриклеточное* и *внеклеточное*. *Внутриклеточное пищеварение* – это гидролиз пищевых веществ, которые попадают внутрь клетки в результате фагоцитоза или пиноцитоза. В организме человека этот вид пищеварения имеет место в лейкоцитах и лимфоцитах. *Внеклеточное пищеварение* осуществляется в полости пищеварительной трубки. Этот вид пищеварения, в свою очередь, делится на два типа:

1) *дистантное*, или *полостное* – при этом при помощи ферментов, которые входят в состав пищеварительных соков, осуществляется гидролиз сложных пищевых веществ (белков, жиров и углеводов) на более простые (ди-, трипептиды, аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты и моноглицериды) в полостях желудочно-кишечного тракта. Этот процесс осуществляется на значительном расстоянии от места образования ферментов, поэтому этот тип пищеварения называют еще дистантным;

2) *контактное*, или *пристеночное* пищеварение – этот тип пищеварения осуществляется ферментами, фиксированными на клеточной мембране. Идею о существовании пристеночного пищеварения высказал академик А.М. Уголев в 1963 г после проведения опытов с отрезком тонкой кишки. Он обнаружил, что гидролиз крахмала происходит значительно быстрее под влиянием амилазы в присутствии отрезка тонкой кишки крысы, обработанного специальным образом (для удаления собственной амилазы). А.М. Уголев предположил, что в апикальной части энтероцитов происходит процесс, способствующий окончательному перевари-

ванию питательных веществ. Первоначально гидролиз пищевых веществ осуществляется в полости пищеварительного канала. Затем более простые соединения (олигомеры) гидролизуются в зоне *гликокаликса* – здесь имеются ферменты, которые обеспечивают окончательный гидролиз питательных веществ. Эти ферменты состоят из двух частей: гидрофильной и гидрофобной. Гидрофильная часть находится над мембраной, а гидрофобная часть – внутри мембраны. Ферменты, которые осуществляют пристеночное пищеварение, как правило, синтезируются в энтероцитах: мальтаза, инвертаза, амилаза, лактаза, щелочная фосфатаза, моноглицеридлипаза, пептидазы, аминопептидазы, карбоксипептидазы. После синтеза эти ферменты встраиваются в мембрану как типичные интегральные белки. Эффективность пристеночного пищеварения во многом возрастает благодаря тому, что этот процесс сопряжен с транспортом молекул через энтероцит в кровь и лимфу (с процессом всасывания). Как правило вблизи фермента находится транспортный механизм (по терминологии А.М. Уголева «транспортер»), который принимает на себя (как в эстафете) образовавшийся мономер и транспортирует его через апикальную мембрану энтероцита внутрь клетки. Энтероцит покрыт микроворсинками, в среднем 1700-3000 штук на клетку. На 1мм приходится около 50-200 млн ворсинок. За счет этих ворсинок площадь мембраны, на которой происходит пристеночное пищеварение, возрастает в 14-39 раз. В мембранах этих микроворсинок и локализуются ферменты.

Между ворсинками и на их поверхности расположен слой *гликокаликса* – это перпендикулярно расположенные филаменты по отношению к поверхности мембраны энтероцита, которые образуют своеобразный пористый реактор. *Гликокаликс* является молекулярным ситом и ионнообменником – расстояния между соседними филаментами гикокаликса таковы, что они не пропускают внутрь

гликокаликса крупные частицы, в том числе «недопереваренные» продукты и микроорганизмы. Периодически, когда гликокаликс чрезмерно загрязнен, он отторгается, благодаря чему осуществляется очистка поверхности энтероцита. В целом гликокаликс обеспечивает стерильность и избирательную проходимость для среды, расположенной над мембраной энтероцита. Между филаментами гликокаликса расположены ферменты и здесь завершается начатый в полости кишечника процесс частичного гидролиза питательных веществ. Над гликокаликсом находится слой слизистых наложений. Он образован слизью, продуцируемой бакаловидными клетками и фрагментами, слущивающегося кишечного эпителия. В этом слое сорбировано много ферментов панкреатического сока, кишечного сока. В этом слое происходит примембранное пищеварение.

Таким образом, переход полостного пищеварения к пристеночному осуществляется постепенно – через два функционального слоя: слоя слизистых наложений и слоя гликокаликса. Затем идет собственно слой пристеночного (мембранного) пищеварения, в котором совершается окончательный гидролиз питательных веществ и последующий их транспорт через энтероцит в кровь и лимфу.

В зависимости от происхождения ферментов пищеварение делится на три типа:

- 1) *аутолитическое* – осуществляется под влиянием ферментов, содержащихся в пищевых продуктах;
- 2) *симбиотное* – под влиянием ферментов, которые образуют симбионты макроорганизма (бактерии, простейшие);
- 3) *собственное* – осуществляется за счет ферментов, синтезируемых в данном макроорганизме.

Методы исследования пищеварительного тракта. Все методы можно разделить на две основные группы:

- 1) *экспериментальные,*
- 2) *клинические.*

К экспериментальным относятся следующие хронические опыты: а) фистула желудка по В.А. Басову – в 1842 г русским хирургом В.А. Басовым была проведена операция наложения фистулы желудка у животных. *Фистула* желудка – это искусственное сообщение полости желудка с внешней средой. У таких животных можно получить содержимое желудка и исследовать его. Недостаток этого метода в том, что при этом нельзя получить чистый желудочный сок;

б) комбинированная операция *фистулы желудка и эзофаготомии*. При кормлении такого животного («*мнимое кормление*») пища не поступает в желудок, в нем выделяется чистый желудочный сок. Этот метод не дает возможности изучить механизмы гуморальной регуляции желудочного сокоотделения. При этом методе можно изучить лишь рефлекторные механизмы с рецепторов полости рта и глотки;

в) *изолированный желудочек по Р. Гейденгайну*. Немецкий исследователь Р. Гейденгайн разработал метод изолированного желудочка, который позволяет получить чистый желудочный сок. Было установлено, что чистый желудочный сок в изолированном желудочке появляется через 30 – 50 мин, а в опыте «*мнимого кормления*» желудочный сок выделяется через 5-7 мин. Изучив методику изолированного желудочка по Р. Гейденгайну, И.П. Павлов пришел к заключению, что этот желудочек денервирован и при помощи этого метода можно изучить только гуморальные механизмы желудочного сокоотделения;

г) *изолированный желудочек по И.П. Павлову* – эта методика сохраняет иннервацию изолированного желудочка и при этом методе

можно изучить все механизмы желудочного сокоотделения (нервные и гуморальные);

д) *выведение протока околоушной слюнной железы* – дает возможность получить чистую слюну и изучить ее состав, а также регуляцию слюноотделения;

е) *выведение протока поджелудочной железы* – дает возможность получить чистый сок поджелудочной железы и регуляцию выделения сока поджелудочной железы. Эта операция была разработана И.П. Павловым в 1879 г;

ж) *выведение общего желчного протока по И.П. Павлову* – дает возможность получать чистую желчь и регуляцию желчеотделения;

з) *изолированный кишечник по Тюри-Велла* – дает возможность получить чистый кишечный сок и изучить механизмы регуляции кишечного сокоотделения.

Клинические методы:

1) *мастикациография* – запись движений нижней челюсти при жевании;

2) *зондирование желудка и 12-ти перстной кишки* – при этом можно получить содержимое желудка (при гастральном зондировании) и 12-ти перстной кишки (при дуоденальном зондировании). Следует отметить, что при дуоденальном зондировании получают три порции: *порция А* – кишечное содержимое золотисто-желтого цвета, *порция В* – густая темно-коричневая пузырчатая желчь – ее поступление происходит после введения через зонд 20-30 мл теплого 30% раствора сернокислой магнезии. При дальнейшем извлечении содержимое 12-ти перстной кишки вновь становится светло-желтым – *порция С* (эта желчь идет по печеночным протокам непосредственно из печени);

3) *холецистография* – рентгеновское просвечивание желчного пузыря после внутривенного введения раствора дериватов

фенолфталеина – дает возможность изучить контуры желчного пузыря, желчных протоков и их изменения;

4) *гастро-дуоденоскопия* – дает возможность изучить морфологию желудка и 12-ти перстной кишки, определить наличие опухоли или язвы, их размеры и локализацию;

5) *рентгенографию желудка* – можно изучить двигательную функцию желудка, обнаружить морфологические изменения и наличие стеноза (сужения) пилорического отдела желудка;

6) *ректоскопия* – дает возможность обнаружить морфологические изменения в прямой кишке;

7) *электрогастрография* – запись биопотенциалов желудка – дает возможность изучить особенности двигательной функции желудка;

8) *десмоидная проба* (метод Сали) дает возможность о представлении рН желудочного сока и активности пепсина, то есть судить о секреторной функции желудка. При этом больной глотает небольшой резиновый мешочек с метиленовой синью, завязанный кетгутовой нитью. При наличии в желудке достаточно кислой реакции и пепсина происходит переваривание кетгута, краситель изливается в полость желудка, всасывается в кровь и через некоторое время появляется в моче.

Секреция различных соков – важная функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Существуют множество железистых клеток, которые находятся в толще слизистой ротовой полости, желудка, тонкого и толстого кишечника, в которых осуществляется секреция, продукты которой выделяются в полость ЖКТ через специальные мелкие выводные протоки. Это крупные и мелкие слюнные железы, желудочные железы, бруннеровы железы 12-ти перстной кишки, либеркрюновы крипты тонкой кишки, бокаловидные клетки тонкого и толстого кишечника. Отдельное место занимает печень: ее

гепатоциты, выполняя множество других функций, вырабатывают желчь, которая необходима для переваривания жиров как активатор и эмульгатор.

Процессы секреции протекают в три фазы:

1) *поступление исходного материала* (воды, аминокислот, моносахаридов, жирных кислот);

2) *синтез первичного секреторного продукта* и его транспорт для секреции. Согласно Коротько Г.Ф. (1987), в панкреатических клетках в эту фазу из поступивших в клетку аминокислот на рибосомах эндоплазматического ретикулула в течение 3-5 мин происходит синтез белка-фермента. Затем этот белок в составе пузырьков переносится в аппарат Гольджи (7 - 17 мин), где он упаковывается в вакуоли, в которых гранулы профермента транспортируются до апикальной части секреторной клетки, где совершается следующая фаза;

3) *выделение секрета (экзоцитоз)*. От начала синтеза до выхода секрета проходит в среднем 40-90 минут.

Регуляция всех трех фаз секреции осуществляется двумя способами:

1) *гуморальным* – в основном за счет интестинальных гормонов и парагормонов. Гормоны действуют через кровь, парагормоны – через интерсцитий. Они продуцируются клетками, разбросанными в различных отделах ЖКТ (желудок, 12-ти перстная кишка, тощая и подвздошная) и относятся к системе АПУД. Их называют гастроинтесцитиальными гормонами, регуляторными пептидами, гормонами. Из них в роли гормонов выступают *гастрин, секретин, холицистокинин-панкреозимин, гастральный ингибитор пептидаз (ГИП), энтероглюкагон, энтерogaстрин, энтерogaстрон, мотилин*. К парагормонам, или паракринным гормонам относятся *панкреа-*

*тический полипептид (ПП), соматостатин, ВИП (вазоактивный интестинальный полипептид), субстанция P, эндорфины.*

*Гастрин* усиливает секрецию желудочного сока с большим содержанием ферментов. *Гистамин* также усиливает желудочную секрецию с большим содержанием соляной кислоты. *Секретин* образуется в 12-ти перстной кишке в не активной форме просекретина, который активируется за счет соляной кислоты. Этот гормон тормозит функцию обкладочных клеток желудка (прекращается выработка соляной кислоты) и возбуждает секрецию поджелудочной железы за счет секреции бикарбонатов. *Холицистокинин-панкреозимин* усиливает холекинез (выделение желчи), повышается секреция ферментов поджелудочной железы и тормозит образование соляной кислоты в желудке. *ГИП* тормозит секрецию желудка за счет торможения высвобождения гастрина. *ВИП* тормозит секрецию желудка, усиливает продукцию бикарбонатов поджелудочной железой и кишечную секрецию. *ПП* является антагонистом холицистокинина. *Субстанция P* усиливает слюноотделение и секрецию поджелудочного сока. Гуморальный механизм осуществляется за счет посредников (цАМФ или цГМФ) или за счет изменения внутриклеточной концентрации кальция. Следует отметить, гормоны ЖКТ играют важную роль в регуляции деятельности ЦНС. Уголев А.М. показал, что удаление у крыс 12-ти перстной кишки, несмотря на сохранение процессов пищеварения, приводит к гибели животного;

2) *нервным* – со стороны местных рефлекторных дуг, локализованных в мейсенеровом сплетении (метасимпатической нервной системы) и влияний со стороны ЦНС, которые реализуются через вагус и симпатические волокна. На нервные воздействия секреторная клетка отвечает изменением мембранного потенциала. Факторы, усиливающие секрецию, вызывают *деполяризацию* клетки, а тормозящие секрецию – *гиперполяризацию*. Деполяризация

обусловлена повышением натриевой и понижением калиевой проницаемости мембраны секреторной клетки, а гиперполяризация – повышением хлорной или калиевой проницаемости. Средний мембранный потенциал у секреторной клетки вне периода секреции составляет  $-50$  мВ. Следует отметить, что МПП апикальной и базальной мембран разный, что имеет значение для направленности диффузионных потоков.

*Центральные механизмы регуляции* осуществляются за счет нейронов *КБП* (существует множество условных пищевых рефлексов), *лимбической системы, ретикулярной формации, гипоталамуса* (передние и задние ядра), *продолговатого мозга*. В продолговатом мозге среди парасимпатических нейронов вагуса имеется скопление нейронов, которые реагируют на афферентные и эфферентные (от КБП, РФ, лимбической системы и гипоталамуса) потоки импульсов и посылают эфферентные импульсы к симпатическим нейронам (расположенным в спинном мозге) и к секреторным клеткам ЖКТ. Следует отметить, что большая часть волокон вагуса взаимодействует с секреторными клетками *опосредованно*, через взаимодействие с эфферентными нейронами *метасимпатической нервной системы*. Меньшая часть волокон вагуса взаимодействует – *непосредственно* с секреторными клетками.

Все виды регуляции базируются на сигналы, поступающие от рецепторов пищеварительного канала. *Механо-, хемо-, термо- и осморецепторы* по афферентным волокнам вагуса, языкоглоточного нерва, а также по местным рефлекторным дугам посылают импульсы в ЦНС и метасимпатическую нервную систему об *объеме, консистенции, степени наполнения, давлении, рН, осмотическом давлении, температуре, концентрации* промежуточных и конечных

продуктов гидролиза питательных веществ, а также *концентрации* некоторых ферментов.

Выявлено, что в процессе регуляции секреторной активности ЖКТ *центрально-нервные* влияния наиболее характерны для слюнных желез, в меньшей степени – для желудка, еще в меньшей степени – для кишечника.

*Гуморальные* влияния выражены достаточно хорошо в отношении желез желудка и особенно кишечника, а *местные*, или *локальные*, механизмы играют существенную роль в тонком и толстом кишечнике.

### ПИЩЕВАРЕНИЕ В ПОЛОСТИ РТА

Секреторную функцию в полости рта обеспечивают три большие парные железы – *околоушная* (продуцирует серозную слюну, богатую ферментами, но с малым содержанием слизи – муцина), *подъязычная и подчелюстная* (обе смешанные железы, продуцируют серозную и слизистую слюну) и масса мелких слюнных желез, расположенных в слизистой ротовой полости. В среднем за сутки выделяется 0,5 – 2 л слюны с рН 6,8-7,4 ед. Вне приема пищи происходит спонтанное слюноотделение для увлажнения полости рта и уровень секреции равен 0,24 мл/мин. В процессе жевания продукция слюны возрастает более, чем в 10 раз и составляет 3-3,5 мл/мин. Так как слюнные железы являются и органами выделения, то в слюне всегда имеются вещества, выводимые почками и другими органами выделения: мочевины, мочевая кислота, аммиак, креатинин.

*Ротовая жидкость* – это слюна, смешанная с различными включениями: эпителиальные клетки, частицы пищи, слизь, слюнные тельца (нейтрофилы, иногда лимфоциты), микроорганизмы. Состав *ротовой жидкости* изменяется в зависимости от характера пищи,

состояния организма, а также под влиянием факторов внешней среды.

*Основные функции слюны:*

1) *пищеварительная:* а) образование пищевого комка – склеивание измельченной пищи с помощью *муцина*; б) расщепление полисахаридов до моносахаридов за счет двух основных ферментов: *амилаза* – расщепляющий крахмал (полисахарид) до мальтозы (дисахарид), *мальтаза* – расщепляющий мальтозу до глюкозы;

2) *защитная* – а) слюна защищает полость рта от пересыхания; б) слюна участвует в нейтрализации кислот и щелочей за счет белкового вещества слюны *муцина*; в) слюна задерживает рост и размножение микробов (*бактериостатическая*) и участвует в регенерации эпителия слизистой оболочки за счет ферментоподобного белкового вещества *лизоцима* (мурамидаза); г) слюна участвует в деградации нуклеиновых кислот вирусов (защита от вирусной инфекции) за счет фермента *нуклеазы*; д) слюна участвует в стабилизации фибрина (участие в свертывании крови) за счет вещества, подобного XIII плазменному фактору; е) участие слюны в поддержании жидкого состояния крови за счет *антитромбинопластинов, антитромбинов, плазминогенов и др.* ж) участие слюны в защите организма от попадания патогенной микрофлоры за счет большого количества *иммуноглобулинов*; 3) *трофическая* – слюна является биологической средой, которая контактирует с эмалью зуба и является для нее основным источником *кальция, фосфора, цинка* и других микроэлементов; 4) *выделительная* в составе слюны могут выделяться продукты обмена – *мочевина, мочевая кислота, креатинин*, некоторые лекарственные вещества и соли тяжелых металлов (свинца, ртути).

*Регуляция слюноотделения* – осуществляется двумя механизмами:

1) *условно-рефлекторным* при этом механизме слюноотделение вызывает вид, запах пищи, звуковые раздражители, связанные с приготовлением пищи, а также разговор и воспоминание о пище. При этом возбуждаются *зрительные, слуховые, обонятельные* рецепторы. Нервные импульсы от них поступают в корковый отдел соответствующего анализатора, а затем в корковое представительство слюноотделительного центра и отсюда импульсы поступают в продолговатый мозг, где находится центр слюноотделения. Эфферентные импульсы от этого центра идут к слюнным железам;

2) *безусловно-рефлекторным* при этом механизме слюноотделение происходит при попадании пищи в ротовую полость. Пища раздражает *хемо-, термо- и механорецепторы* слизистой оболочки. Нервные импульсы по афферентным путям в составе V, V11, 1X и X нервов поступают в центр слюноотделения ретикулярной формации продолговатого мозга, который состоит из *верхнего и нижнего* слюноотделительных ядер. Нервные импульсы по эфферентным путям от верхнего слюноотделительного ядра направляются к подчелюстной и подъязычной железам. Преганглионарные волокна идут в составе барабанной струны (*chorda timpani*) до подчелюстного и подъязычного вегетативных ганглиев. Здесь возбуждение переключается на постганглионарные волокна, которые идут в составе язычного нерва к подчелюстной и подъязычной железам. От нижнего слюноотделительного ядра нервные импульсы по эфферентным путям передаются в составе малого каменистого нерва до ушного ганглия, здесь возбуждение передается на постганглионарные волокна, которые в составе ушно-височного нерва подходят к околоушной железе.

Симпатическая иннервация слюнных желез осуществляется симпатическими нервными волокнами, которые начинаются от нейронов боковых рогов спинного мозга 2-4 грудных сегментов.

Переключение на постганглионарные волокна осуществляется в верхнем шейном симпатическом узле, от которого постганглионарные волокна идут по ходу внутренней и наружной сонной артерии до слюнных желез.

Раздражение парасимпатического нерва приводит к отделению большого количества жидкой слюны (скорость слюноотделения увеличивается в 10-15 раз), которая содержит много солей и мало органических веществ. Раздражение симпатического нерва вызывает отделение небольшого количества густой и вязкой слюны (скорость слюноотделения при этом увеличивается в 1,5-2 раза), которая содержит мало солей и много органических веществ.

Отделение слюны зависит от качества и количества принимаемых пищевых веществ. При приеме воды слюна почти не отделяется. При поступлении в полость рта вредных веществ происходит отделение большого количества жидкой слюны, которая отмывает полость рта от этих веществ.

У человека бывают различные отклонения от нормы:

1) гипосалия, или сиалопения – уменьшение выделения слюны (это может быть при лихорадке);

2) сиалорея, или птиализм (наблюдается при отравлениях солями ртути, мышьяка и является защитным механизмом, очищающим организм от данных веществ).

### ПИЩЕВАРЕНИЕ В ЖЕЛУДКЕ

Секреторная функция желудка обеспечивается желудочными ямками, в каждую из которых открываются от 3 до 7 просветов желудочных желез. На 1 мм<sup>2</sup> слизистой желудка находится примерно 100 желудочных ямок. Железы желудка представлены *главными*, *обкладочными* и *добавочными* клетками, которые соответственно продуцируют *пепсиногены*, *соляную кислоту* и *слизь*. Железы желудка по своему составу неодинаковы: в *фундальной* части

имеются все виды клеток. В кардиальной части - в основном имеются добавочные клетки, продуцирующие слизь. В *пилорической* части желудка имеются главные и добавочные клетки. Таким образом самая низкая рН (1,5-1,8ед.) желудочного сока в фундальной части, так как здесь имеются обкладочные клетки. До настоящего времени нет четкого объяснения механизма секреции соляной кислоты. По карбоангидразной теории в обкладочных клетках содержится карбоангидраза, которая вызывает образование угольной кислоты из  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Эта кислота диссоциирует на  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ . Образовавшиеся ионы водорода соединяются в полости желудка с ионами хлора и образуется соляная кислота. Образование соляной кислоты — это аэробный процесс, поэтому при гипоксии (недостатка кислорода) или недостатком гастрального кровообращения, образование соляной кислоты уменьшается.

За сутки выделяется 2-2,5 л. В момент начала приема пищи и после поступления пищевого комка в желудок, секреция желудочного сока постепенно возрастает и держится на высоком уровне 4-6 часов от момента приема пищи. Наибольшее количество желудочного сока выделяется на белковую, меньше – на углеводную и еще меньше на жирную.

Помимо соляной кислоты, желудочный сок содержит воду, хлориды, сульфаты, бикарбонаты, ионы натрия, калия, кальция. Главным компонентом желудочного сока являются ферменты. Из ферментов здесь имеются протеазы, липаза, а карбогидразы отсутствуют.

*К протеазам* желудочного сока относятся следующие: *пепсиноген* – этот фермент выделяется в неактивной форме и под влиянием соляной кислоты активизируется, превращаясь в *пепсин*, который расщепляет белки до *пептонов*; *гастриксин* – также расщепляет белки до *пептонов*. Эти два фермента расщепляют

около 95% белков; *желатиназа* – расщепляет белок *желатин*, находящиеся в соединительной ткани, до пептонов; *химозин*, или сычужный фермент, способствующего створаживанию молока за счет перехода белка молока *казеиногена* в *казеин*.

*Липаза* желудочного сока активна лишь у новорожденных, питающихся грудным молоком. Этот фермент активно расщепляет *эмульгированный* (измельченный) жир, который новорожденный получает с грудным молоком. У взрослых эмульгирование жира происходит в 12-ти перстной кишке.

Благодаря *муцину* в желудке образуется слизистый барьер – важнейший механизм, предотвращающий разрушение слизистой оболочки под влиянием соляной кислоты и пепсинов. Кроме того, в слизи желудка содержится белок *гастромукопротеид* (внутренний фактор кроветворения), который необходим для всасывания витамина В<sub>12</sub>. В состав *гастромукопротеида* входит пептид, который отщепляется от пепсиногена при его превращении в пепсин и мукоид (секрет добавочных клеток). Благодаря этому мукоиду белок защищен от действия пепсинов.

*Значение соляной кислоты:*

- 1) создает оптимум рН для пепсина (1,5-1,7) и гастриксина (3,2);
- 2) бактериоцидным и бактериостатическим действием благодаря чему происходит обезвреживание пищи от микроорганизмов (более 80% микробов разрушаются в желудке);
- 3) активатор пепсиногена;
- 4) денатурация (набухание и разрыхление) белков и подготовка их к расщеплению под действием ферментов;
- 5) осуществление депонирующей функции желудка;
- 6) регулируется эвакуация химуса из желудка. Благодаря соляной кислоте, химус из желудка в 12-ти перстную кишку эвакуируется порциально (дробно – небольшими порциями);

7) декальцинация костей, благодаря чему происходит смягчение костей.

*Регуляция желудочного сокоотделения.* Центр желудочного сокоотделения по выражению И.П. Павлова распознан по всей ЦНС: в *боковых рогах спинного мозга* грудных сегментов (здесь расположены нейроны отростки которых образуют симпатическую иннервацию желудка), в *продолговатом мозге* (здесь распложены нейроны вагуса), в *гипоталамусе* (здесь распложен пищеварительный центр, который состоит из двух отделов: центра *голода и насыщения*), в коре больших полушарий. Через нейроны вагуса осуществляется повышение секреции желудочного сока. Симпатические влияния оказывают тормозной эффект на желудочное сокоотделение.

В настоящее время выделяют четыре механизма воздействия вагуса:

1) непосредственное воздействие ацетилхолина (медиатора вагуса) на М-холинореактивные структуры и повышается активность всех трех типов клеток (главных, обкладочных и добавочных); остальные три механизма опосредованные и осуществляются

2) через метасимпатическую нервную систему (внутрижелудочный периферический рефлекс);

3) через активацию G-клеток пилорической части желудка в результате чего они начинают продуцировать гормон гастрин – один из самых мощных активаторов работы главных клеток через гуморальный механизм;

4) через активацию желудочных клеток типа ЕСЛ, которые продуцируют гистамин, повышающий активность обкладочных клеток.

В механизме желудочной секреции можно выделить две основные фазы:

*Мозговая фаза, или сложнорефлекторная, осуществляемая на базе условных и безусловных рефлексов.*

Условно-рефлекторное отделение желудочного сока начинается до попадания пищи в полость рта. При попадании пищи в полость рта начинается безусловно рефлекторное отделение желудочного сока за счет раздражения хемо-, термо-, осмо- и механорецепторов полости рта. Импульсы от этих рецепторов поступают в продолговатый мозг и повышают тонус вагуса. Механизм безусловно рефлекторного отделения желудочного сока продолжается после попадания пищевого комка в полость желудка, где происходит раздражение вышеперечисленных рецепторов. Желудочный сок, который выделяется за счет условно рефлекторного механизма и безусловно рефлекторного через раздражение рецепторов полости рта (желудочный сок, возникающий до попадания пищи в полость желудка) называется *запальным*, или *аппетитным* желудочным соком. Этому желудочному соку И.П. Павлов придавал большое значение, так как этот сок готовит желудок к восприятию пищи. Этот сок богат ферментами, его отделение сопровождается ощущением аппетита и создает условия для дальнейшего нормального пищеварения в желудке и кишечнике.

*Нейрогуморальная* – в механизме этой фазы можно выделить:

а) *желудочную*, осуществляемую за счет гормонов, выделяемых в желудке (*гастрина, гистамина*), экстрактивных веществ и продуктов переваривания белков. *Гастрин* продуцируется G-клетками пилорической части желудка. Через кровь гастрин достигает главных и добавочных клеток и повышает их активность. Продукция гастрина повышается под влиянием вагуса, а также при действии на G-клетки бомбезина, экстрактивных веществ, продуктов переваривания белков. В настоящее время в клинической практике

используется синтетический аналог гастрина – *пентагастрин*. *Гистамин* продуцируется клетками типа ЕСЛ желудка. Его продукция повышается под влиянием вагуса. Гистамин через кровь взаимодействует с  $H_2$ -гистаминовыми рецепторами и повышает активность обкладочных клеток;

б) *кишечную* – желудочная секреция в эту фазу начинается с момента поступления химуса в 12-ти перстную кишку. В эту фазу происходит либо усиление, либо торможение выделения желудочного сока – это зависит от «готовности» химуса для последующих этапов гидролиза. Если химус поступает в кишечник недостаточно «готовой» для последующих этапов гидролиза, то в кишечнике возникают сигналы, которые повышают секрецию желудочного сока, а если химус «чрезмерно» готов, или содержит избыток соляной кислоты, то возникают сигналы, которые тормозят желудочную секрецию. К веществам, которые образуются в кишечнике и возбуждают секрецию желудочного сока относятся *энтерogaстрин*. К веществам, которые тормозят секрецию желудочного сока относятся: *холицистокинин-панкреозимин* (усиливает секрецию пепсинов и тормозит секрецию соляной кислоты), *энтерogaстрон*, *ГИП (гастроингибирующий пептид)*, *ВИП (вазоактивный интестинальный пептид)*, *нейротензин*, *бульбагастрон*, *серотонин*, *секретин* (тормозит выделение соляной кислоты и усиливает выделение пепсиногенов), продукты гидролиза жира.

### Список литературы:

1. Атлас по нормальной физиологии \ Под ред. Н.А. Агаджаняна. – М. Высшая школа, 1987. – 351 с.
2. Шукуров Ф.А. Физиология Человека. Душанбе, 2009, 320 с.
3. Шукуров Ф., Халимова Ф. Физиология в схемах и рисунках. Chisinau Lap Lambert 2022, 153 с.

УДК: 612.1/.8

**ЛЕКЦИИ ПО НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ. ЛЕКЦИЯ №14.  
ТЕМА: ПИЩЕВАРЕНИЕ В 12-ТИ ПЕРСТНОЙ КИШКЕ.  
ВНЕШЕСЕКРЕТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ. РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ПИЩЕВАРЕНИИ.  
ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОЩЕЙ, ПОДВЗДОШНОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКЕ.  
СЕКРЕЦИЯ КИШЕЧНОГО СОКА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-28-42.

**ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВЕВИЧ**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*доктор медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**АННОТАЦИЯ**

**Цель** – ознакомиться с основными функциями печени, тонкого и толстого кишечника; типами пищеварения; механизмами всасывания.

**Задачи** –

а) рассмотреть особенности пищеварения в 12-ти перстной кишке;

б) показать состав, количество, свойства сока поджелудочной железы, ее нервную и гуморальную регуляцию;

в) указать роль желчи в пищеварении, регуляцию желчеобразования и выделения желчи;

г) раскрыть типы пищеварения в тонком кишечнике (полостной и мембранный);

д) указать на особенности пищеварения в толстом кишечнике и значение микрофлоры;

**Ключевые слова:** лекции по нормальной физиологии, пищеварение в печени, тонком и толстом кишечнике, микрофлора кишечника, пищеварительные ферменты.

## LECTURES ON NORMAL PHYSIOLOGY. LECTURE №14.

### TOPIC: DIGESTION IN THE DUODENUM. EXTERNAL SECRETORY ACTIVITY OF THE PANCREAS AND ITS REGULATION. ROLE OF THE LIVER IN DIGESTION. DIGESTION IN THE JEJUNUM, ILEUM AND LARGE INTESTINE. SECRETION OF INTESTINAL JUICE AND ITS REGULATION

#### **SHUKUROV FIRUZ ABDUFATTOYEVICH**

*doctor of medical sciences, professor of department of normal physiology of the Tajik state medical university of Abu Ali Ibni Sino, Dushanbe, Republic of Tajikistan ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

#### **KHALIMOV FARIZA TURSUNBAYEVNA**

*doctor of medical sciences, assistant to department of normal physiology of the Tajik state medical university of Abu Ali Ibni Sino, Dushanbe, Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

#### **ABSTRACT**

*The purpose is to examine the main functions of a liver, small and large intestine; digestion types; absorption mechanisms.*

Tasks –

*a) to consider features of digestion in 12 to a perstny gut;*

*b) to show structure, quantity, properties of juice of a pancreas, her nervous and humoral regulation;*

c) to specify a bile role in digestion, regulation of bile production and release of bile;

d) to open digestion types in a small intestine (strip and membrane);

e) to point out features of digestion in a large intestine and value of microflora;

**Keywords:** lectures on normal physiology, digestion in a liver, a small and large intestine, intestinal microflora, digestive enzymes.

## НОРМАЛ ФИЗИОЛОГИЯ БЎЙИЧА МАЪРУЗАЛАР. МАЪРУЗА №14.

**МАВЗУ: ЎН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАҚДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ЖАРАЁНИ. ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИНИНГ ТАШҚИ СЕКРЕТОРЛИК ФАОЛИЯТИ ВА УНИНГ БОШҚАРИЛИШИ. ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШДА ЖИГАРНИНГ ЎРНИ. ОЧ, ЁНБОШ ВА ЙЎҒОН ИЧАҚДА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ЖАРАЁНИ. ИЧАК ШИРАСИНинг ИШЛАБ ЧИҚАРИЛИШИ ВА УНИНГ БОШҚАРИЛИШИ**

### **ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВЕВИЧ**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси профессори,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

ORCID ID 0000-0003-4665-546X

### **ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

ORCID ID 0000-0001-9310-7699

## **АННОТАЦИЯ**

**Мақсад** – жигарнинг, ингичка ва йўғон ичакнинг асосий вазифалари, овқат ҳазм қилиш типлари, сўрилиш механизмлари билан танишиш.

**Вазифалар –**

а) ўн икки бармоқли ичакда овқат ҳазм қилиш жараёнининг хусусиятларини кўриб чиқиш;

б) ошқозон ости беги ширасининг таркиби, миқдори, хусусиятлари, уларнинг нерв ва гуморал бошқарилувини кўрсатиш;

в) овқат ҳазм қилишда ўт суюқлигининг ўрнини, ўт ҳосил бўлиши ва ажралишини кўрсатиш;

г) ингичка ичакда овқат ҳазм қилишнинг типларини очиб бериш (бўшлиқ ва девор);

д) йўғон ичакда овқат ҳазм қилиш жараёнининг хусусиятларини ва микрофлоранинг аҳамиятини кўрсатиш;

**Калит сўзлар:** нормал физиология бўйича маърузалар, жигарда, ингичка ва йўғон ичакда овқат ҳазм қилиш жараёни, ичак микрофлораси, овқат ҳазм қилиш ферментлари.

**Содержание:**

За сутки вырабатывается 1,5 – 2,0 л (по данным некоторых авторов 600 – 850 мл). Сок поджелудочной железы начинает выделяться через 3 – 5 мин после употребления пищи и в течение 4 – 6 часов происходит интенсивное выделение этого сока. Имеется четкая зависимость изменения состава сока от вида пищи. Сок имеет щелочную среду с рН = 7,5 – 8,8. Щелочная среда обеспечивается огромным количеством бикарбонатов. Помимо бикарбонатов сок поджелудочной железы имеет весь набор ферментов: *протеазы, карбоангидразы и липазы.*

*Протеазы* сока поджелудочной железы находятся в неактивной форме, их активация происходит в полости 12-ти перстной кишки. К протеазам относятся следующие ферменты:

1) *трипсиноген*, который активизируется в полости 12-ти перстной кишки под влиянием фермента собственного кишечного

сока *энтерокиназы* (ферментом фермента по И.П. Павлову), превращаясь в фермент *трипсин*, который расщепляет белки до пептонов;

2) *химотрипсиноген* – этот фермент и остальные протеазы активизируются за счет *трипсина*. Активная форма химотрипсиногена *химотрипсин* также расщепляет белки до пептонов;

3) *проэластаза* его активная форма *эластаза* расщепляет белок эластин до пептонов;

4) *прокарбоксиполипетидаза* его активная форма *карбоксиполипетидаза* расщепляет пептоны до полипептидов;

5) *три-* и *дипептидазы* расщепляют полипептиды до ди- и трипептидов;

6) *аминопептидаза* расщепляют ди- и трипептиды до аминокислот, которые всасываются в кровь. Таким образом под влиянием выше перечисленных протеаз сока поджелудочной железы белки поэтапно расщепляются до аминокислот: вначале белки с большим молекулярным весом (со всем набором аминокислот) при действии *трипсина* и *химотрипсина* расщепляются на пептоны (имеют меньше аминокислот и обладают меньшим молекулярным весом), которые, в свою очередь, под влиянием *карбоксиполипептидаз* расщепляются до полипептидов (имеют еще меньше аминокислот и обладают еще меньшим молекулярным весом). Полипептиды под воздействием *ди-* *трипептидаз* расщепляются до три- и дипептидов (обладают очень маленьким молекулярным весом и содержат две или три аминокислоты), которые под влиянием *аминопептидаз* расщепляется до аминокислот:

7) *нуклеазы*, которые расщепляют РНК и ДНК до нуклеотидов.

К *карбоангидразам* относятся следующие ферменты:

1) *амилаза* – расщепляет крахмал до дисахарида мальтозы;

2) *мальтаза* – расщепляет мальтозу до моносахарида;

3) *инвертаза* – расщепляет тростниковый сахар до моносахарида.

К *липазам* относятся:

1) *фосфолипаза А* расщепляет фосфолипиды;

2) *липаза* расщепляет жиры до глицерина и жирных кислот.

Максимальная активность липазы проявляется при участии желчных кислот, которые уменьшают поверхностное натяжение измельченного жира и способствует его *эмульгированию*, благодаря чему увеличивается поверхность прикосновения жира и липазы. Также благоприятствует перевариванию жира, находящийся в поджелудочном соке бикарбонат натрия;

3) *эстераза*, расщепляет холестерин.

На различные пищевые вещества выделяется сок с различной концентрацией ферментов. Повышенная концентрация ферментов наблюдается при еде молока и наименьшая – при еде мяса. Следует отметить, что отделение всех ферментов происходит параллельно. Кроме того, наблюдения показали, что при приеме жирной пищи в поджелудочном соке увеличивается содержание *липазы*, при приеме углеводной – *амилазы*, белковой – *трипсина*.

Наиболее совершенным типом адаптации поджелудочной железы к режиму питания является изменение количества ферментов. Менее экономной формой адаптации является увеличение количества секретируемого сока.

*Регуляция секреции поджелудочного сока.* Секреторные клетки поджелудочной железы вне пищеварительного периода находятся в состоянии покоя и отделяют сок лишь в связи с периодической деятельностью желудочно-кишечного тракта. Во время приема пищи происходит возбуждение секреторных клеток поджелудочной железы и наступает интенсивное и длительное выделение сока. Более

подробно и обстоятельно изучено секреторная функция поджелудочной железы И.П. Павловым и его сотр.

При приеме пищевых веществ было установлено следующее:

1) отделение поджелудочного сока происходит при виде и запахе пищи, то есть условно-рефлекторно;

2) акт еды вызывает усиление отделения сока, богатого ферментами;

3) латентный период на все сорта пищи колеблется от 1 до 3 минут, то есть через 1 – 3 мин после приема пищи начинается отделение сока поджелудочной железы;

4) работа поджелудочной железы типична для каждого сорта пищи;

5) концентрация основных ферментов (*амилазы, липазы и трипсина*) бывает наибольшей при еде молока и жира, и наименьшей при еде мяса;

6) выделение всех ферментов идет параллельно.

Продолжительность отделения сока поджелудочной железы зависит от характера приема пищи: при еде мяса секреция резко увеличивается в первые два часа, причем максимум приходится на второй час, затем снижается и на этом уровне продолжается 4 -5 час. При еде хлеба снижение сокоотделения начинается в третьем часу и затем на низких цифрах продолжается около 5 ч и общая продолжительность равна 9 – 10 ч. При приеме молока максимальное количество выделяется сока в третьем часу и затем снижается, общая продолжительность 5 ч.

### ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЕ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЕ

Желчь образуется в печени и выполняет следующие функции в пищеварении:

1) эмульгирует жиры, увеличивая поверхность, на которой осуществляется их гидролиз;

- 2) растворяет продукты гидролиза липидов, способствуя их всасыванию;
- 3) способствует ресинтезу триглицеридов в энтероцитах;
- 4) повышает активность липазы;
- 5) повышает моторику тонкого кишечника;
- 6) нейтрализует кислотность в 12-ти перстной кишки при поступлении соляной кислоты с химусом из желудка;
- 7) инактивирует фермент желудочного сока пепсин;
- 8) обладает бактериостатическим действием;
- 9) участвует во всасывании жирных кислот и жирорастворимых витаминов.

У человека за сутки образуется 1000 – 1800 мл желчи. Процесс образования желчи – *желчеотделение* (холерез) осуществляется непрерывно, а поступление желчи в 12-ти перстную кишку – *желчевыделение* (холекинез) – периодически, в основном в связи с приемом пищи. Натошак практически желчь не поступает в кишечник, а направляется в желчный пузырь, где при депонировании концентрируется и несколько изменяет свой состав. В связи с этим различают два вида желчи: печеночная и пузырная.

В желчи содержатся белки, аминокислоты, витамины и другие вещества. РН печеночной желчи 7,3 – 8,0. При прохождении по желчевыводящим путям и нахождении в желчном пузыре жидкая и прозрачная золотисто-желтого цвета печеночная желчь концентрируется, за счет всасывания воды и минеральных солей, к ней добавляется муцин желчных путей и пузыря и желчь становится темной, тягучей. В результате этого плотность пузырной желчи увеличивается от 1,008 – 1,015 (печеночной желчи) до 1,026 – 1,048, а рН уменьшается до 6,0 – 7,0.

Основное количество желчных кислот и их солей содержится в желчи в виде соединений с гликоколом и таурином. Желчь человека

содержит около 80% гликохолевых кислот и 20% таурохолевых. Прием пищи, богатой углеводами, увеличивает содержание гликохолевых кислот. В случае богатого содержания белков в пище увеличивается содержание таурохолевых кислот. Желчные кислоты синтезируются в гепатоцитах. Из тонкой кишки всасывается в кровь около 85-90% желчных кислот, выделившихся в кишку в составе желчи. Всосавшиеся желчные кислоты с кровью по воротной вене транспортируются в печень и включаются в состав желчи. Остальные 10-15% желчных кислот выводятся из организма в основном в составе кала. Эта потеря восполняется их синтезом в гепатоцитах.

Желчные пигменты являются в основном продуктом распада гемоглобина. При разрушении эритроцитов в печени, селезенке и костном мозге разрушается гемоглобин с освобождением гема, который распадается на железо и желчные пигменты. Железо при этом используется в эритропоэзе, а желчные пигменты выводятся из организма через желчь. Вначале при распаде гема образуется пигмент биливердин (зеленого цвета), который под влиянием фермента биливердинредуктазы превращается в билирубин (основной пигмент красно-коричневого цвета), поэтому биливердина в желчи человека содержится в следовых количествах, а появление его в кишечнике обусловлено окислением билирубина. Билирубин нерастворим в воде, транспортируется он в соединениях с альбумином (хорошо растворим в воде). Для определения билирубина в крови необходимо вначале спиртом осадить альбумин, поэтому этот билирубин (чистый) называется непрямой. Связанный билирубин — это прямой билирубин, так как не требует использования спирта для осаждения альбумина. Связанный билирубин (водорастворимый) теряет свои токсические свойства. В норме у здорового человека 0,1 – 1 мг/%, или 1,7 – 17 мкмоль/л. При этом  $\frac{3}{4}$  приходится на долю прямого. Если в крови накапливаются желчные пигменты (свыше 2-3

мг/%), то появляется желтая окраска. При обтурационных желтухах, печень успевает связывать билирубин, но желчь не может выйти из желчных путей, то в крови накапливается прямой билирубин. При гепатите происходит нарушение образования конъюгатов билирубина и увеличивается количество непрямого билирубина.

Желчеобразование осуществляется непрерывно: *усиливается* за счет акта еды, принятия пищи, при раздражении интерорецепторов пищеварительного тракта и парасимпатических нервов, снижения всасывания желчных кислот из тонкой кишки в кровотоки воротной вены, секретин, слабее стимулируют желчеобразование глюкагон, гастрин, холицистокинин, простагландины; *снижается* при раздражении симпатического нерва, увеличении всасывания желчных кислот из тонкой кишки в кровотоки воротной вены, соматостатин.

Желчевыделение осуществляется периодически и в основном связано с приемом пищи. Движение желчи обусловлено состоянием сфинктеров: *сфинктера Мурисси* – в месте слияния пузырного и общего печеночного протока; *сфинктера Люткенса* – в шейке желчного пузыря; *сфинктера ампулы, или Одди* – в концевом отделе общего желчного протока (место впадения общего протока в 12-ти перстную кишку). При слабом раздражении блуждающего нерва происходит сокращение сфинктера Одди и прекращается желчевыделение. При сильном раздражении блуждающего нерва происходит расслабление сфинктера Одди и сокращение желчного пузыря в результате усиливается желчевыделение. Из гуморальных факторов наиболее стимулирующим желчевыделение является холицистокинин, который вызывает сильное сокращение желчного пузыря. Гастрин, секретин, бомбезин вызывает слабые сокращения желчного пузыря. Тормозит желчевыделение глюкагон, кальцитонин, панкреатический пептид за счет расслабления желчного пузыря.

*Рефлекторная стимуляция* холекинеза осуществляется за счет условных и безусловных рефлексов при раздражении рецепторов рта, желудка и 12-ти перстной кишки с участием блуждающего нерва.

### **ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ**

За сутки продуцируется 2 – 2,5 л кишечного сока. В 12-ти перстной кишке продукция кишечного сока осуществляется за счет бруннеровых желез, а в дистальной части этой кишки, на протяжении тощей и частично подвздошной – за счет либеркрюновых желез. РН кишечного сока 7,2 – 8,6. В нем отмечаются следующие ферменты:

1) из группы протеаз – эрепсина (смесь ди- и трипептидаз) и аминопептидазы;

2) из группы карбоангидраз – амилаза, мальтаза, инвертаза (расщепляет тростниковый сахар);

3) липаза.

Кроме этих трех групп ферментов, участвующих в гидролизе полипептидов и ди-, трипептидов, углеводов и жиров, в соке 12-ти перстной кишки образуется *энтерокиназа*. Этот фермент И.П. Павлов назвал ферментом фермента, так как он активировал трипсиноген сока поджелудочной железы, превращая его в трипсин. Отметим, что в кишечном соке нет ферментов, которые участвуют в гидролизе белков и пептонов.

В регуляции кишечной секреции ведущее значение имеют местные механизмы. Влияние ЦНС, вагуса и симпатических волокон выражено слабо. Механическое раздражение слизистой оболочки тонкой кишки вызывает увеличение выделения жидкой части сока. Химическими стимуляторами секреции тонкой кишки являются продукты переваривания белков, жиров, сок поджелудочной железы, соляная и другие кислоты. Местное воздействие продуктов переваривания питательных веществ вызывает отделение кишечного сока,

богатого ферментами. Условно-рефлекторная фаза выделения кишечного сока отсутствует. Роль стимуляторов кишечного сокоотделения играют гастральный интестинальный пептид (ГИП), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), продукты переваривания белков, жира, соляная кислота, панкреатический сок, мотилин; торможение оказывает соматостатин. Гормоны энтерокринин и дуокринин, вырабатываемые в слизистой оболочке тонкой кишки, стимулируют соответственно секрецию либеркерюновых и бруннеровых желез.

### ПИЩЕВАРЕНИЕ В ТОЛСТОМ КИШЕЧНИКЕ

Из тонкой кишки химус порциями переходит в толстую кишку через илеоцекальный клапан (илеоцекальный сфинктер, баугиниева заслонка). Вне пищеварения илеоцекальный сфинктер закрыт и, спустя 1 – 4 мин после приема пищи каждые 30 – 60с он открывается и химус небольшими порциями (до 15 мл) поступает в толстую кишку. Раскрытие сфинктера происходит рефлекторно: перистальтическая волна тонкой кишки повышает давление в ней и расслабляет илеоцекальный сфинктер. Повышение давления в толстой кишке увеличивает тонус илеоцекального сфинктера и тормозит поступление в толстую кишку содержимого тонкой кишки. За сутки у здорового человека из тонкой в толстую кишку проходит 0,5 – 4,0 л химуса. Роль толстой кишки в пищеварении незначительна, так как питательные вещества полностью перевариваются и всасываются в тонкой кишке. Небольшое количество пищевых веществ, в том числе клетчатка и пектин, подвергаются гидролизу в толстой кишке за счет ферментов химуса, микроорганизмов и сока толстой кишки.

Секреция толстого кишечника увеличивается в 8-10 раз при местном механическом раздражении слизистой оболочки с pH = 8,5 – 9. В соке толстой кишки содержится небольшое количество пептидазы, липазы, амилазы и нуклеазы. В зависимости от осмотического и гидростатического давления кишечного содержи-

мого интенсивно всасывается вода (до 4 – 6 л за сутки). Химус постепенно превращается в каловые массы (за сутки выводится 150 – 250 г сформированного кала). При употреблении растительной пищи их больше, чем после приема смешанной или мясной пищи. Если пища богата неперевариваемыми волокнами (целлюлоза, пектин, лигнин), то количество кала увеличивается не только за счет них, но и вследствие ускорения передвижения химуса.

**Микрофлора пищеварительного тракта.** Пищеварительный тракт человека «заселен» микроорганизмами. У человека за сутки перорально поступает около 1 млрд микробов, а выводится в составе кала за сутки  $10^{12}$  -  $10^{14}$  микроорганизмов. Каждый из отделов пищеварительного тракта имеет характерные для него количество и набор микроорганизмов: в полости рта, несмотря на бактериоцидное действие слюны, их  $10^7$  -  $10^8$  на 1 мл ротовой жидкости; содержимое желудка здорового человека натощак благодаря соляной кислоте часто бывает стерильным, но нередко обнаруживается относительно большое число микроорганизмов (до  $10^3$  на 1 мл содержимого) проглатываемых со слюной; в 12-ти перстной кишке и в начальной части тощей кишки - около  $10^3$  на 1 мл содержимого; в содержимом подвздошной кишки микроорганизмы обнаруживаются регулярно и число их составляет в среднем  $10^6$  на 1 мл содержимого; в толстом кишечнике число бактерий максимально – 1 г кала здорового человека содержит  $10^{10}$  и более микроорганизмов. Микрофлору кишечника делят на три группы:

1 – главная, в ее состав входит *бифидобактерии* и *бактероиды*, которые составляют 90% от всех микробов;

2 – сопутствующая – *лактобактерии*, *эшерихии*, *энтерококки* до 10%;

3 – остаточная – *цитробактер*, *энтеробактер*, *протеи*, *дрожжи*, *клостридии*, *стафилококки*, *аэробные бацилы* и др. менее

1%. Анаэробная микрофлора преобладает. Микроорганизмы, связанные со слизистой оболочкой кишечника, относятся к мукозной микрофлоре – *М-микрофлора*, а локализованные в полости кишки – к полостной – *П-микрофлоре*. За илеоцекальным клапаном резко изменяется не только число, но и качество микрофлоры. Толстая кишка является микрoэкологической зоной. В ней П-микрофлора представлена *бактероидами, бифидобактериями, лактобактериями, клостридиями, пептострептококками, энтеробактериями, аэробными бациллами дифтероидами, стафилококками, микрококками, плесневыми грибами*. М-микрофлора слизистой оболочки толстого кишечника отличается от П-микрофлоры, и большая часть составляет *бифидо- и лактобактерии*. Максимальное число бактерий в фекалиях ( $10^{10} - 10^{13}$  на 1 г), где они составляют до 30%. Для микрофлоры пищеварительного тракта большую роль играет питание. Его сбалансированность, стабильность и адекватность важны в стабилизации эубиоза (нормальной микрофлоры) человека. Вегетарианская диета способствует увеличению количества *энтерококков и зубактерий*. Избыточный прием животных белков и жиров вызывает повышение числа *клостридий, бактериодов*. Избыток в рационе животных жиров ведет к увеличению числа бактериодов и уменьшению числа бифидобактерий и энтерококков. Молочная диета способствует повышению количества *бифидобактерий*.

Нормальная микрофлора (эубиоз) выполняет ряд важнейших функций:

- 1) принимает участие в формировании иммунобиологической реактивности организма;
- 2) предохраняет макроорганизм от внедрения и размножения в нем патогенных микроорганизмов;
- 3) синтезирует витамины К и группы В;

4) ферменты бактерий расщепляют не переваренные в тонкой кишке целлюлозу и пектины;

5) утилизируют непереваренные пищевые вещества, образуя при этом ряд веществ, которые всасываются из кишечника и включаются в обмен веществ организма;

6) влияет на печеночно-кишечную циркуляцию компонентов желчи и через них – на деятельность печени;

7) принимают участие в обмене белков, фосфолипидов, желчных и жирных кислот, билирубина, холестерина.

### **Список литературы:**

1. Атлас по нормальной физиологии \ Под ред. Н.А. Агаджаняна. – М. Высшая школа, 1987. – 351 с.

2. Шукуров Ф.А. Физиология Человека. Душанбе, 2009, 320 с.

3. Шукуров Ф., Халимова Ф. Физиология в схемах и рисунках. Chisinau Lap Lambert 2022, 153 с.

УДК: 613.011

**ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕДИЦИНЕ  
(ИСТОРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-43-68.

**ИРГАШЕВА ДЖАМИЛЯ ЗАКИРОВНА**

*старший преподаватель кафедры нормальной физиологии  
Таджикского государственного медицинского университета  
имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан.*

ORCID ID 0009-0000-5911-6612

**АБДУЛЛОЗОДА САИД МУРТАЗО**

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии  
им. профессора Х.К. Рафиева, Таджикский государственный  
медицинский университет им. Абуали ибни Сино. г. Душанбе,*

*Республика Таджикистан. ORCID ID 0000-0003-0058-7633*

**ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВИЧ**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной  
физиологии Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*доктор медицинских наук, ассистент кафедры нормальной  
физиологии Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**АННОТАЦИЯ**

*Применение стволовых клеток взрослого человека в медицине сегодня развивается наиболее масштабно, в том числе и в России. С появлением качественного лабораторного оборудования протоколы подготовки стволовых клеток взрослого донора обеспечивают все большую безопасность и эффективность лече-*

ния. Клиническое применение других видов стволовых клеток в настоящее время сильно ограничено или запрещено в силу отсутствия юридической базы. Стволовые клетки результативны в лечении таких болезней, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, стенокардия, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, кардиосклероз, аритмия, миокардиты и многих других болезней. Лечение стволовыми клетками дает хорошие результаты в победе над инсультом, циррозом печени, сахарным диабетом. Современная медицина, вместе с медикаментозным и хирургическим методами лечения, приобрела мощный инструмент – лечение стволовыми клетками, благодаря которому существенно расширились возможности, и возросла эффективность лечения многих болезней. Вновь трансплантированные стволовые клетки, приходя с кровотоком во все органы и ткани, остаются в местах разрушения клеток и замещают собой старые или больные клетки. Происходит последовательное восстановление всех органов и тканей. Улучшается проходимость сосудов, восстанавливается полноценное кровоснабжение.

**Ключевые слова:** *стволовые клетки, Максимов А.А., тотипотентность, плюрипотентные стволовые клетки, мультипотентные стволовые клетки.*

## USE OF STEM CELLS IN MEDICINE (HISTORICAL ASPECT)

**IRGASHEVA JAMIL YA ZAKIROVNA**

*Senior Lecturer, Department of Normal Physiology, Abu Ali ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.*

ORCID ID 0009-0000-5911-6612

**ABDULLOZODA SAID MURTAZO**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the*

*Department of Epidemiology named after Professor H.K. Rafiev,  
Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino. Dushanbe,  
Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0003-0058-7633*

**SHUKUROV FIRUZ ABDUFATTOEVICH**

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Normal  
Physiology, Abu Ali Ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe,  
Republic of Tajikistan ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**KHALIMOVA FARIZA TURSUNBAEVNA**

*Doctor of Medical Sciences, Assistant, Department of Normal  
Physiology, Abu Ali Ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe,  
Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**ABSTRACT**

*The use of adult stem cells in medicine is currently developing on the most scale, including in Russia. With the advent of quality laboratory equipment, adult donor stem cell preparation protocols provide increasing safety and efficacy of treatment. Clinical use of other types of stem cells is currently severely limited or prohibited due to lack of legal base Stem cells are effective in the treatment of diseases such as coronary heart disease, myocardial infarction, cardiomyopathy, angina pectoris, hypertension, chronic heart failure, atherosclerosis, arrhythmia, myocarditis and many other diseases. Stem cell treatment gives good results in defeating stroke, cirrhosis, diabetes mellitus. Modern medicine, together with medical and surgical methods of treatment, has acquired a powerful tool - stem cell treatment, thanks to which opportunities have significantly expanded, and the effectiveness of treating many diseases has increased. Newly transplanted stem cells, arriving with blood flow to all organs and tissues, remain at the sites of cell destruction and replace old or diseased cells. Consistent restoration of all organs and tissues occurs. The patency of the vessels improves, full blood supply is restored.*

**Key words:** *stem cells, A.A. Maximov, totipotency, pluripotent stem cells, multipotent stem cells.*

## **ЎЗАК ҲУЖАЙРАЛАРНИНГ ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИ (ТАРИХИЙ ЖИҲАТ)**

### **ИРГАШЕВА ДЖАМИЛЯ ЗАКИРОВНА**

*нормал физиология кафедраси катта ўқитувчиси,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0009-0000-5911-6612*

### **АБДУЛЛОЗОДА САИД МУРТАЗО**

*Т.ф.н., профессор Х.К. Рафиев номидаги эпидемиология  
кафедраси доценти, Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон  
давлат тиббиёт университети, Душанбе ш., Тоҷикистон  
Республикаси. ORCID ID: 0000-0003-0058-7633*

### **ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВЕВИЧ**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси профессори,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

### **ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

## **АННОТАЦИЯ**

*Ҳозирги кунда тиббиётда вояга етган инсонларнинг ўзак ҳужайраларини қўллаш кенг тарқалмоқда, жумладан Россияда ҳам. Сифатли лаборатор протоколларнинг пайдо бўлиши билан донорнинг ўзак ҳужайраларини ишлатиш янада хавфсиз ва*

самарали даво муолажасига олиб келмоқда. Ўзак ҳужайраларнинг бошқа турларини клиник қўллаш юридик рухсатнома йўқлиги сабабли чегараланмоқда ёки тақиқланмоқда. Ўзак ҳужайралар юракнинг ишемик касаллиги, миокард инфаркти, кардиомиопатия, стенокардия, гипертония касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги, кардиосклероз, аритмия, миокардитлар ва бошқа касалликларни даволашда самарали ҳисобланади. Ўзак ҳужайралар билан даволаш инсульт, жигар циррози, қандли диабетда яхши самара бермоқда. Замонавий тиббиёт медикаментоз ва хирургик даволаш билан биргаликда кучли янги усул – ўзак ҳужайралар билан даволашни йўлга қўйишга эришди ва натижада турли касалликларни даволаш имкониятлари кенгайди. Трансплантация қилинган ўзак ҳужайралар қон оқими орқали барча аъзо ва тўқималарга боради ва зарарланган ҳужайралар ўрнини эгаллайди. Барча аъзо ва тўқималарнинг аста секин тикланиши содир бўлади. Томирлар ўтказувчанлиги ортади, қон айланиш тўлиқ тикланади.

**Калит сўзлар:** ўзак ҳужайралар, Максимов А.А., тотипотентлик, плюрипотент ўзак ҳужайралар, мультипотент ўзак ҳужайралар.

Стволовые клетки — иерархия особых клеток живых организмов, каждая из которых способна впоследствии изменяться (дифференцироваться) особым образом. Стволовые клетки способны асимметрично делиться, из-за чего при делении образуется клетка, подобная материнской, а также новая клетка, которая способна дифференцироваться.

Максимов Александр Александрович (04.02.1874 – 04.12.1928) – выдающийся русский ученый, один из создателей унитарной теории кроветворения. Максимов А.А. родился в Санкт-Петербурге, где в 1896 году с отличием окончил Военно-медицинскую академию. С

1903 по 1922 гг. Максимов А.А. занимал пост профессора кафедры гистологии Военно-медицинской академии.

Максимов А.А. во многом predetermined направление развития мировой науки в области клеточной биологии. Его труды стали мировой научной классикой и до настоящего времени остаются одними из наиболее часто цитируемых среди работ отечественных исследователей.

Термин «стволовая клетка» Максимов А.А. предложил еще в 1908 году, чтобы объяснить механизм быстрого самообновления клеток крови. Он выступил с новой теорией кроветворения в Берлине на съезде гематологов. Именно этот год можно считать началом истории развития исследований стволовых клеток – [10].

Каждые сутки в крови погибают несколько миллиардов клеток, а им на смену приходят новые популяции эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов. Максимов А.А. первый догадался, что обновление клеток крови - это особая технология, отличная от простых клеточных делений. Если бы клетки крови самообновлялись простым клеточным делением, это потребовало бы гигантских размеров костного мозга.

Несколько позже профессор московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи Н.Ф. Фриденштейн А.Я. подтвердил предположение коллеги и, изучая возможности этих особых клеток, стал разрабатывать сферу их применения. Первые эксперименты по практическому использованию стволовых клеток были начаты еще в начале 1950-х годов. Именно тогда было доказано, что с помощью трансплантации костного мозга (основного источника стволовых клеток) можно спасти животных, получивших смертельную дозу радиоактивного облучения.

Понадобилось почти 20 лет, чтобы трансплантация костного мозга вошла в арсенал практической медицины. Только в конце 60-х

были получены убедительные данные о возможности применения трансплантации костного мозга при лечении острых лейкозов.

В начале века ученые уже подозревали, что во многих тканях существуют клетки, способствующие регенерации (восстановлению) этих тканей и активизирующие деление обычных клеток. В 60-х годах советские ученые Александр Фриденштейн и Иосиф Чертков заложили основы науки о стволовых клетках костного мозга, доказав, что именно там главным образом и находится своеобразное депо замечательных клеток. Потом стало известно, что часть стволовых клеток мигрирует в крови, есть они и в различных тканях, в частности в кожной и жировой.

Корнем иерархии стволовых клеток является тотипотентная зигота. В ходе первых нескольких делений зиготы млекопитающих бластомеры сохраняют тотипотентность, и при потере целостности зародыша — это может приводить к появлению монозиготных близнецов. К ветвям иерархии относятся плюрипотентные и мультипотентные (бластные) стволовые клетки. Листьями (конечными элементами) иерархии являются зрелые унипотентные клетки тканей организма – [4].

Нишами стволовых клеток называются места в ткани, где постоянно залегают стволовые клетки, делящиеся по мере надобности для дальнейшей дифференциации.

Стволовые клетки размножаются путём деления, как и все остальные клетки. Отличие стволовых клеток состоит в том, что они могут делиться неограниченно, а зрелые клетки обычно имеют ограниченное количество циклов деления.

Вторая характерная особенность стволовых клеток заключается в том, что при их делении одна из дочерних клеток дифференцируется, а вторая остается стволовой. За счет этого стволовые клетки образуют самоподдерживающуюся популяцию.

Когда происходит созревание стволовых клеток, то они проходят несколько стадий. В результате в организме имеется ряд популяций стволовых клеток различной степени зрелости. В норме, чем более зрелой является клетка, тем меньше вероятность того, что она сможет превратиться в клетку другого типа. Но всё же это возможно благодаря феномену трансдифференцировки клеток.

ДНК в большинстве клеток одного организма (кроме половых), в том числе и стволовых, одинакова. Клетки различных органов и тканей, например, клетки кости и нервные клетки, различаются только тем, какие гены у них включены, а какие выключены, то есть регулированием экспрессии генов, например, путём метилирования ДНК. Фактически, с осознанием существования зрелых и незрелых клеток был обнаружен новый уровень управления клетками. Геном у всех клеток идентичен, но режим работы, в котором он находится - различен.

В различных органах и тканях взрослого организма существуют частично созревшие стволовые клетки, готовые быстро дозреть и превратиться в клетки нужного типа. Они называются бластными клетками. Например, частично созревшие клетки мозга – это нейробласты, кости -остеобласты, в скелетных мышцах – миосателлитоциты и так далее. Дифференцировку могут запускать как внутренние причины, так и внешние. Любая клетка реагирует на внешние раздражители, в том числе и на специальные сигналы цитокины. Например, есть сигнал (вещество), служащий признаком перенаселённости. Если клеток становится очень много, то этот сигнал сдерживает деление. В ответ на сигналы клетка может регулировать экспрессию генов – [4].

### **Характеристика стволовых клеток**

- Тотипотентность — способность образовывать любую из примерно 350 типов клеток организма (у млекопитающих)

- Хоуминг — способность стволовых клеток, при введении их в организм, находить зону повреждения и фиксироваться там, исполняя утраченную функцию;
- Факторы, которые определяют уникальность стволовых клеток, находятся не в ядре, а в цитоплазме. Это избыток мРНК всех 3 тысяч генов, которые отвечают за раннее развитие зародыша;
- Теломеразная активность. При каждой репликации часть теломер утрачивается. В стволовых, половых и опухолевых клетках есть теломеразная активность, концы их хромосом надстраиваются, то есть эти клетки способны проходить потенциально бесконечное количество клеточных делений, они бессмертны.
  - Стволовых клеток в нашем организме очень мало:
    - у эмбриона — 1 клетка на 10 тысяч,
    - у человека в 60-80 лет — 1 клетка на 5-8 миллионов
  - Стволовые клетки растений также называют камбиальными (от *cambium* — обмен, смена).

СК можно получить из различных источников. Некоторые из них имеют строго научное применение, другие используются в клинической практике уже сегодня. По своему происхождению их разделяют на эмбриональные, фетальные, клетки пуповинной крови и клетки взрослого человека.

### **Эмбриональные стволовые клетки**

Первым типом стволовых клеток следует называть клетки, что образуются при первых нескольких делениях оплодотворенной яйцеклетки (зиготы) – из каждой может развиваться самостоятельный организм (так, например, получаютс я однояйцевые близнецы).

Через несколько дней эмбрионального развития, на стадии бластоцисты, из ее внутренней клеточной массы можно выделить эмбриональные стволовые клетки (ЭСК). Они способны дифференцироваться абсолютно во все типы клеток взрослого организма, они

способны неограниченно делиться при определенных условиях, формируя так называемые «бессмертные линии». Но у этого источника СК есть недостатки. Во-первых, во взрослом организме эти клетки способны спонтанно перерождаться в раковые. Во-вторых, в мире пока не выделена безопасная линия истинно эмбриональных стволовых клеток, годных для клинического применения. Клетки, полученные таким путем (в большинстве случаев с применением при культивировании клеток животных) используются мировой наукой для исследований и экспериментов – [18].

Клиническое применение таких клеток сегодня невозможно.

#### *Фетальные стволовые клетки*

В научной литературе клетки, полученные из тканей плода, называют фетальными.

Фетальные СК получают из абортивного материала на 6-12 неделе беременности. Они не обладают вышеописанными свойствами ЭСК, полученных из бластоцисты, – то есть способностью к неограниченному размножению и дифференцировке в любой вид специализированных клеток. Фетальные клетки уже начали дифференцировку, и, следовательно, каждая из них, во-первых, может пройти только ограниченное число делений и, во-вторых, дать начало не любым, а достаточно определенным видам специализированных клеток. Этот факт делает их клиническое применение более безопасным. Так, из клеток фетальной печени могут развиваться специализированные клетки печени и кроветворные клетки. Из фетальной нервной ткани, соответственно, развиваются более специализированные нервные клетки и т.д.

Клеточная терапия как вид лечения стволовыми клетками берет свое начало именно от применения фетальных СК. В последние 50 лет в разных странах мира были проведены серии клинических работ с их применением.

Однако при профессиональном контроле хорошо подготовленные фетальные стволовые клетки имеют огромный потенциал в клинической медицине. Работы с фетальными СК в России сегодня ограничиваются научными исследованиями. Их клиническое применение не имеет юридической базы. Более широко и официально такие клетки применяются сегодня в Китае и некоторых других странах Азии.

#### *Клетки пуповинной крови*

Источником стволовых клеток является также плацентарно-пуповинная кровь, собранная после рождения ребенка. Эта кровь очень богата стволовыми клетками. Взяв эту кровь и поместив в криобанк на хранение, в дальнейшем можно использовать ее для восстановления многих органов и тканей пациента, а также для лечения различных заболеваний, в первую очередь гематологических и онкологических.

Однако количество СК в пуповинной крови при рождении недостаточно велико, и эффективное их применение, как правило, возможно только однократно для самого ребёнка в возрасте до 12-14 лет. По мере взросления, объема заготовленных СК становится недостаточно для полноценного клинического эффекта.

#### *Стволовые клетки взрослого человека*

Стволовые клетки остаются с нами в течение всей жизни, с самого рождения. Самым доступным источником СК является костный мозг взрослого человека, так как концентрация стволовых клеток в нем максимальна.

Хорошо подготовленная процедура сбора таких клеток, как правило, совершенно безопасна. Клетки, полученные от самого пациента, называют аутологичными (собственными) стволовыми клетками (АСК). Их активность и качество не сильно отличается от клеток, полученных из других источников. В то же время отсутствуют

юридические ограничения для их применения, нет этических трений. – [15].

При условии профессиональной подготовки применение таких клеток в клинической медицине считается безопасным: они не отторгаются, не обладают онкогенными свойствами, нет риска заражения опасными инфекциями при трансплантации.

В костном мозге выделяют сразу два вида стволовых клеток: первый – это гемопоэтические СК, из которых формируются абсолютно все клетки крови, второй – это мезенхимальные СК, которые регенерируют практически все органы и ткани – [3]. Также их можно получить из других источников: например, из жировой ткани. Однако эффективность СК, полученных таким путем, а также безопасность их применения пока остается под вопросом. Еще один вид стволовых клеток, которые присутствуют почти во всех тканях, это региональные СК – как правило, это уже достаточно дифференцированные клетки, способные дать начало только нескольким разновидностям клеток, из которых состоят ткани данного органа – [14].

Стволовые клетки печени, нервной ткани, мышц, эндотелия и другие имеют специфические молекулы адгезии и межклеточных взаимодействий; в условиях выхода из хранилища в циркуляцию они прикрепляются к соответствующему тканевому микроокружению и получают от него разрешение только в этой ткани. Такое понимание состава пула стволовых клеток открывает новое направление в клеточной терапии – поиск специфических индукторов избирательной мобилизации эндогенных стволовых клеток различных тканей и оптимальных условий для их имплантации и функционирования. В последние годы широко обсуждается механизм, альтернативный пластичности: слияние клетки костномозгового происхождения с негемопоэтической клеткой, и образование клетки-гибрида с

активированными вместо гемопоэтических генами партнёра по слиянию – [13].

#### *Клиническое применение стволовых клеток*

Применение СК взрослого человека в медицине сегодня развивается наиболее масштабно, в том числе и в России. С появлением качественного лабораторного оборудования протоколы подготовки стволовых клеток взрослого донора обеспечивают все большую безопасность и эффективность лечения. Клиническое применение других видов СК в настоящее время сильно ограничено или запрещено в силу отсутствия юридической базы – [9].

При наличии необходимых условий и разрешительной документации применение АСК в России допустимо: в основном это работы в области онкогематологии (СК являются компонентами крови), проводимые также во всем мире. В некоторых случаях разрешения для ограниченного применения СК могут быть получены и для других нозологий. Однако следует помнить, что наличие разрешительной базы вовсе не предполагает обязательное присутствие знаний и опыта. Организация, предлагающая подобные услуги, должна иметь полный набор современных условий, что, как минимум, предполагает наличие: клинической базы, врачебной группы специалистов в области клеточной терапии, знаний в области диагностики и оценки противопоказаний при работе с СК, опыта работы с выявленным заболеванием, клинического опыта, лабораторных мощностей и группы научных сотрудников.

Специализированных учреждений, работающих с АСК, как и опытных специалистов в этой области – единицы. Специалисты таких учреждений точно знают всю правду о стволовых клетках и не станут утверждать, что их применение – это панацея, и что все возможные заболевания лечатся уже сегодня. Напротив, такие специалисты обычно свидетельствуют, что клинические результаты получены

лишь в небольшом перечне нозологий, а сама терапия имеет ряд ограничений. Наряду с этим, квалифицированно исполненная клеточная терапия является радикальным видом лечения, а клинический эффект может превосходить любые аналоги классической медицины. В некоторых случаях, СК являются единственным средством лечения и реабилитации больных – [20].

Стволовые клетки результативны в лечении таких болезней, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, кардиомиопатия, стенокардия, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, кардиосклероз, аритмия, миокардиты и многих других болезней. Лечение стволовыми клетками дает хорошие результаты в победе над инсультом, циррозом печени, сахарным диабетом – [19].

Современная медицина, вместе с медикаментозным и хирургическим методами лечения, приобрела мощный инструмент – лечение стволовыми клетками, благодаря которому существенно расширились возможности, и возросла эффективность лечения многих болезней – [16].

Вновь трансплантированные ваши собственные стволовые клетки, приходя с кровотоком во все органы и ткани, остаются в местах разрушения клеток и замещают собой старые или больные клетки. Происходит последовательное восстановление всех органов и тканей. Улучшается проходимость сосудов, восстанавливается полноценное кровоснабжение – [2].

### **Хронология изучения стволовых клеток**

**1891 год** Первая попытка медицинского применения стволовых клеток костного мозга была сделана в 1891 году двумя известными французскими учеными: Шарлем Броун-Секар и Жаком д. Арсонваль, которые попытались излечить больного лейкемией путем приема

вытяжки костного мозга внутрь («per os»), однако попытка успеха не имела - [11].

**1909 год** Термин «стволовая клетка» (в оригинале «нем. Stammzelle») был предложен к широкому использованию 1 июня 1909 года на заседании гематологов в Берлине, где российско-американским гистологом Александром Максимовым методами своего времени были описаны гемопоэтические стволовые клетки в представленном докладе «Лимфоцит как общая стволовая клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и пост-фетальной жизни млекопитающих» - [6].

**1913 год** С началом тканевой и клеточной терапии связано имя выдающегося офтальмолога В.П. Филатова, который в 1913 г. заложил основы учения о тканевой терапии, изучая результаты пересадок роговицы больным с бельмом роговицы. Он обнаружил, что роговица, консервированная в течение нескольких суток при температуре — 2-4 градуса приживается лучше, чем свежая. Им было также обнаружено свойство клеток выделять в экстремальных условиях вещества, которые активируют жизненные и регенеративные процессы в трансплантируемых тканях и тканях реципиента. Эти вещества были названы Филатовым и его учениками биогенными стимуляторами – [1].

**1940 год.** Первая успешная пересадка костного мозга была сделана в 1940 году Моррисом и Самваком, которые успешно произвели трансплантацию 13 миллилитров костного мозга больному апластической анемией от его брата - [11].

**1963 год** был произведен самый первый эксперимент с пуповинной кровью от 17 детей, которая была имплантирована взрослой женщине с метастазирующей саркомой. Наступило временное улучшение, но она умерла в марте 1964-го - [11].

В начале 1960-х годов советский гистолог А.Я. Фриденштейн возродил интерес современников к работам Максимова и снова вернул в научный обиход термин «стволовая клетка». В лаборатории иммуноморфологии при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи впервые в мире была получена культура стромальных СК костного мозга. Ученые обнаружили, что среди костномозговых клеток попадаются совершенно особые клетки, потомки которых в процессе созревания могут формировать костную, жировую, хрящевую, мышечную или соединительную ткани. Их назвали мультипотентными мезенхимальными клетками. Таким образом, Фриденштейн с коллегами пришли к выводу, что в костном мозге существуют два вида мультипотентных СК: гемопоэтические (предшественники всех типов клеток крови) и мезенхимальные – [1].

**1970 год** - Первые трансплантации аутологичных (своих собственных) стволовых клеток. Есть сведения, что в 70-х годах в бывшем СССР делали «прививки молодости» пожилым членам Политбюро КПСС, вводя им 2-3 раза в год препараты стволовых клеток.

**1978 год** в пуповинной крови обнаружены гемопоэтические стволовые клетки.

**1981 год** американскому ученому Мартину Эвансу впервые удалось выделить эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) из внутренней клеточной массы 3,5-дневной бластоцисты мыши - [11].

**1988 год** - Стволовые клетки были впервые использованы для трансплантации; мальчик, которому была проведена операция, по сей день, жив и здоров. В 1988 году Э. Глюкман в клинике Святого Людвига в Париже провела первую операцию по трансплантации пуповинной крови ребенку с анемией Фанкони - [11].

**1992 год** - Первая именная коллекция стволовых клеток. Профессор Дэвид Харрис «на всякий случай» заморозил стволовые

клетки пуповинной крови своего первенца. Сегодня Дэвид Харрис – директор крупнейшего в мире банка стволовых клеток пуповинной крови. Нейральные стволовые клетки получены *in vitro*. Разработаны протоколы их культивирования в виде нейросфер.

**1996 год** - За период с 1996 года по 2004 год были выполнены 392 трансплантации аутологичных (собственных стволовых клеток человека) стволовых клеток. Так в 1996 году преимущественно осуществлялась трансплантация костного мозга. Доказано, что облучение уничтожает раковые клетки, но убивает и только что пересаженные из костного мозга донора стволовые клетки.

**1997 год** - За предшествующие 10 лет в 45 медицинских центрах мира проведено 143 трансплантации пуповинной крови. В России проведена первая операция онкологическому больному по пересадке стволовых клеток из пуповинной крови младенцев. Новым подходом к использованию стволовых клеток в терапии почечной недостаточности стала концепция применения «биоискусственной вспомогательной системы почечных канальцев» (Bioartificial renal tubule assist device, RAD). Это дополнение к «обычному» диализу: систему трубчатых мембран, внутренняя поверхность которых служит опорой для клеток ЭКП, дифференцированных из СК. Система дополняет аппарат «искусственная почка», — при этом кровь пациента фильтруется через мембраны, обмениваясь низкомолекулярными веществами с зафиксированными на них живыми клетками ЭПК

**1998 год** - Первая в мире трансплантация «именных» стволовых клеток пуповинной крови девочке с нейробластомой (опухоль мозга). Биологическая страховка сработала – ребенок спасен. Общее число проведенных трансплантаций пуповинной крови превышает 600.

В этом же году американскими учеными Джеймсом Томсоном и Джоном Беккером удалось выделить человеческие эмбриональные стволовые клетки и получить их первые линии. Ученые нашли способ выращивать стволовые клетки в питательной среде.

**1999 год** - Журнал «Science» признал открытие эмбриональных стволовых клеток третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека» - [11].

Между Санкт-Петербургским Государственным Медицинским Университетом имени академика И.П. Павлова и Европейским институтом поддержки и развития трансплантологии был заключен договор, согласно которому в Университете создается отделение трансплантации костного мозга, соответствующее всем международным требованиям. Открытие отделения произошло в июне 2000 года. Основная цель - выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в том числе и от неродственных доноров. В 1999 году под руководством Humes H.D. была создана система, в которой использовались размноженные в течение нескольких пассажей, клетки эпителия проксимальных почечных канальцев поросят. Таким образом, использование «батареи» подобных катриджей может позволить достичь практически физиологической компенсации метаболической и эндокринной функции.

**2000 год** - В мире проведено 1200 трансплантаций стволовых клеток пуповинной крови, из них двести родственных. Шестилетний ребенок с анемией Фанкони вылечен с помощью стволовых клеток пуповинной крови своего новорожденного брата. В этой истории интересно то, что второй ребенок был рожден после искусственного оплодотворения (ЭКО). Среди полученных эмбрионов был выбран один наиболее совместимый с реципиентом и не содержащий признаков болезни – [16].

**2001 год** - Опубликованы первые официальные данные о возможности применения трансплантации стволовых клеток пуповинной крови у взрослых пациентов. Из них более 90% с хорошим результатом. В этом же году показана способность взрослых гемопоэтических и стромальных клеток костного мозга человека дифференцироваться в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки, эта способность используется в регенеративной кардиологии.

**2003 год** - Журнал Национальной Академии Наук США (PNAS USA) опубликовал сообщение о том, что через 15 лет хранения в жидком азоте стволовые клетки пуповинной крови полностью сохраняют свои биологические свойства. С этого момента криогенное хранение стволовых клеток стало рассматриваться, как «биологическая страховка». Мировая коллекция стволовых клеток, хранящихся в банках, достигла 72.000 образцов. По данным на сентябрь 2003 гр. в мире произведено уже 2592 трансплантаций стволовых клеток пуповинной крови, из них 1012 – взрослым пациентам.

В выпуске The Lancet от 4 января 2003 гр. опубликовано два сообщения о результатах инъекции аутологичных (собственных) стволовых клеток костного мозга больным, страдающим тяжелой стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда. Источником культивированных моноклеарных клеток служил костный мозг, взятый из гребня подвздошной кости больного. Через несколько месяцев отмечено заметное улучшение перфузии миокарда и функции левого желудочка.

Европейский Союз в 2003 гр. определил 5 этических принципов, которым необходимо следовать при испытании стволовых клеток в клинике:

- 1) принцип уважения достоинства человека;

2) принцип индивидуальной автономии (информированное согласие, уважение частной жизни, конфиденциальность персональных данных);

3) принцип справедливости и пользы (в частности улучшение и защита здоровья);

4) принцип свободы исследований (в согласии с другими фундаментальными принципами);

5) принцип пропорциональности (имея в виду необходимость применения минимального набора методов исследования, необходимых для достижения цели).

Кроме того, выделены четкие три правила, обязательное соблюдение которых необходимо в клинических исследованиях:

1 — свободное информированное согласие пациента;

2 — объективная оценка соотношения риск/польза;

3 — защита здоровья пациента, вовлеченного в клинические исследования – [7].

**2004 год** - Общая мировая коллекция стволовых клеток пуповинной крови приближается к 400.000 образцов. В мире произведено около 5.000 трансплантаций пуповинной крови. Число трансплантаций костного мозга за тот же период составило около 85.000.

**2005 год** - Перечень заболеваний, при лечении которых может быть успешно применена трансплантация стволовых клеток, достигает нескольких десятков. Основное внимание уделяется лечению злокачественных новообразований, различных форм лейкозов и других болезней крови. Появляются сообщения об успешной трансплантации стволовых клеток при заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем. Разработаны международные протоколы лечения рассеянного склероза. Проводятся многоцентровые исследования при лечении инфаркта

миокарда и сердечной недостаточности. Ищутся подходы к лечению инсульта, болезни Паркинсона и Альцгеймера – [12].

Исследования, как эмбриональных стволовых клеток, так и стволовых клеток взрослого организма ведутся чрезвычайно активно, в мировой научной прессе появляются все новые сообщения о достижениях ученых: одним удалось получить из стволовых клеток нейроны, другим - кожную или хрящевую ткань, третьим - вырастить сосуды, кость или даже челюсть – [5; 21].

**2006 год** Август: журнал Cell публикует исследование Кадзутоси Такахаси и Синъя Яманака, посвященное способу возвращения дифференцированных клеток в плюрипотентное состояние. Начинается эра индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Настоящим прорывом в исследовании стволовых клеток - СК и продвижении клеточных технологий стала разработка метода превращения соматических клеток в плюрипотентные СК. В 2006 г. японские ученые К. Takahashi и S. Yamanaka осуществили генетическое перепрограммирование соматических клеток мыши и перевод этих клеток в плюрипотентное состояние. В 2008 г. американский генетик G. Thomson выполнил такую же процедуру с фибробластами человека. В результате были получены аутологичные плюрипотентные СК, практически идентичные по свойствам ЭСК. Эти клетки были названы «индуцированными плюрипотентными СК» (ИПСК) – [8].

**2007 год.** Январь: исследователи из Университета Уэйк Форест (Северная Каролина, США) под руководством доктора Энтони Атала из Гарварда сообщили об открытии нового вида стволовых клеток, обнаруженных в амниотической жидкости (околоплодных водах). Они могут стать потенциальной заменой ЭСК в исследованиях и терапии. Июнь 2007: три независимые исследовательские группы сообщили, что зрелые клетки кожи мышей могут быть

репрограммированы в состояние ЭСК. В том же месяце учёный Шухрат Миталипов заявил о создании линии стволовых клеток примата путём терапевтического клонирования. Ноябрь 2007: в журнале Cell опубликовано исследование Кадзутоси Такахаси и Синъи Яманаки «Индукция плюрипотентных стволовых клеток из фибробластов зрелого человека при определённых факторах», а в журнале Science вышла статья «Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки, выведенные из соматических клеток человека» Цзюньин Юй, в соавторстве с другими учёными из исследовательской группы Джеймса Томсона было доказано, что возможно индуцировать практически любую зрелую клетку человека и придать ей свойства стволовой, вследствие чего необходимость разрушения эмбрионов в лаборатории отпала, хотя предстоит определить риски канцерогенеза в связи с геном Мус и ретровирусным переносом генов.

**2008 год.** Январь: Роберт Ланза и его коллеги из Advanced Cell Technology и Калифорнийского университета в Сан-Франциско вывели первые ЭСК человека без разрушения эмбриона. Январь 2008: Посредством терапевтического клонирования культивированы клонированные бластоцисты человека. Февраль 2008: плюрипотентные стволовые клетки выведены из печени и желудка мыши, эти индуцированные клетки ближе к эмбриональным, чем индуцированные стволовые клетки, выведенные ранее, и они не канцерогенны. Октябрь 2008: Сабина Конрад и её коллеги из Тюбингена (Германия) вывели плюрипотентные стволовые клетки из сперматогониальных клеток зрелого яичка человека путём культивирования и *in vitro* с добавлением ФИЛ (фактора ингибирования (подавления) лейкемии). 30 октября 2008: эмбрионоподобные стволовые клетки выведены из человеческого волоса. Декабрь 2008: впервые опубликовано исследование врачей из

Клиники регенеративной медицины Центено-Щульца (Centeno-Schultz Clinic), посвящённое успешной регенерации хряща в коленном суставе человека при использовании аутологичных зрелых МСК.

**2009 год**, 1 марта: Андреаш Надь, Кэйсукэ Кадзи и их коллеги открыли способ выведения эмбрионоподобных стволовых клеток из обычных зрелых клеток с использованием инновационной технологии «обёртывания» для доставки специфических генов в клетки с целью репрограммирования без рисков, которые возникают при использовании вирусов. Помещение генов в клетку осуществляется при помощи электропорации. 28 мая 2009: Ким Гвансу и его коллеги из Гарварда заявили о том, что им удалось разработать способ манипулирования клетками кожи для выведения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток с учётом индивидуальной специфики пациента, утверждая, что это «окончательное решение проблемы стволовых клеток». – [16].

**2011 год** израильская исследовательница Инбар Фридрих Бен-Нун возглавила группу учёных, которая вывела первые стволовые клетки вымирающих видов животных. Это прорыв, и благодаря ему можно спасти виды, которым грозит исчезновение.

**2012 год.** Введение пациентам стволовых клеток, взятых из их собственного костного мозга через три или семь дней после инфаркта миокарда, является хотя и безопасным, но неэффективным методом лечения — таковы результаты клинического исследования, проведённого при поддержке Национального института здоровья США. Однако исследования, проведённые немецкими специалистами в отделении кардиологии в Гамбурге, показали положительные результаты в лечении сердечной недостаточности, но не инфаркта миокарда.

Группа японских исследователей во главе с профессором Митинори Сайто из Университета Киото впервые в истории науки смогли вырастить яйцеклетки из стволовых клеток, оплодотворить их и добиться рождения здорового потомства у лабораторных мышей. 5 октября в электронном выпуске научного журнала Science они высказали предположение, что результаты их исследований внесут вклад в решение проблемы бесплодия – [17].

**2013 год**, 23 января: та же группа Центра исследования и применения стволовых клеток Университета Киото вырастила из стволовых клеток ткани почек, надпочечников и половые клетки: были получены пять типов клеток почек, а также выращен фрагмент почечного канальца, участвующего в фильтрации крови.

5 августа 2013: В результате многолетних опытов исследователей Маастрихтского университета на пути решения проблемы дефицита продовольствия в мире, создано мясо для стосорокаграммового гамбургера. Оно «сплетено» из 20 тысяч белковых волокон, выращенных за три месяца из коровьих стволовых клеток. В его производство инвестировано 250 000 евро - [6].

**2019 год** в Калифорнии генетики создали генную терапию, в результате которой, стволовые клетки становятся «невидимыми» для иммунитета человека. Успешный опыт был проведён на «очеловеченных» мышах.

**2020 год** Март: Адам Кастильехо — второй человек в мире, который излечился от ВИЧ путём пересадки стволовых клеток донорского костного мозга – [6].

### **Список литературы:**

1. Асадулаев М.С., Лукьянов С.А., Лихтшангоф А.З. Исторические, биоэтические и правовые аспекты применения стволовых клеток // Медицина и организация здравоохранения. – 2017. – Т. 2. – №. 1. – С. 42-47.

2. Бродский И.Б., Брянцева С.А., Жаппарова О.Н., Ковалева А.М., Урюпова Е.Ф., Гусев С.А., Сергиенко В.И. Применение мезенхимальных стволовых клеток для восстановления структуры и функции поврежденных тканей и органов. // *Эфферентная и физико-химическая медицина* 2011, (1), 4-10.

3. Вагабов А.В., Темнов А.А., Толкачева В.В., Склифас А.Н., Кукушкин Н.И. Мезенхимальные стволовые клетки: опыт применения в экспериментальной и клинической медицине, механизмы действия - // *Клин. фармакол. тер.*, 2014, 23 (2), 72-77.

4. Иргашева Д.З., Халимова Ф.Т. Возможности и механизмы действия стволовых клеток для использования в медицинской практике (обзор литературы) // *Биология и интегративная медицина*. 2023. – № 4(63). – С. 26-57. – EDN AQCYYV.

5. Козлов В.А., Труфакин В.А., Карпов Р.С. Стволовые клетки: действительность, проблемы, перспективы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2004. – № 9. – С. 32-40. – EDN OIWBEP.

6. Кудлай Д.А., Иволгин Д.А. Механизмы действия стволовых клеток: реальность и гипотезы // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2021. – № 3. – С. 71-78.

7. Лопухин Ю.М., Гусев С.А. Стволовые клетки: научные возможности, моральные барьеры // *Человек*. – 2005. – № 1. – С. 111-115. – EDN HSCMOL.

8. Лукьянчиков В.С. Стволовые клетки с позиции практического врача: у всех на слуху, но в руках у немногих – // *РМЖ эндокринология* 2013, 28, 1410-1411

9. Лызиков А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. // *Проблемы здоровья и экологии* 2015, (3 (45)), 4-8.

10. Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н. и др. А.А. Максимов и его революционное учение о мезенхимных стволовых клетках // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 139-147.

11. Павлова В.Н. История открытия стволовых клеток крови // *Аллея науки*. – 2020. – Т. 1. – № 12. – С. 300-303.

12. Пальцев М.А., Смирнов В.Н., Иванов А.А. Стволовые клетки. перспективы применения в медицине // *Вестник Российской академии наук*. – 2009. – Т. 79, № 11. – С. 1012-1019. – EDN KYGPFJ.

13. Парахонский А.П. Стволовые клетки: настоящее и будущее // *Кризисы мировой науки и техники: парадигмы дальнейшего развития: Материалы I Международной научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 20 апреля 2020 года*. – Ростов-на-Дону: 2020. – С. 26-30. – EDN JYZIQZ.

14. Раимкулова А.Х., Укбаева Т.Д. Роль стволовых клеток в иммунной системе (обзор литературы) // Вестник науки и образования. – 2015. – №. 4 (6). – С. 25-28.

15. Халимова Ф.Т., Шумилина О.В., Сафарзода А.М. Модуляция активности иммунной системы стволовыми клетками (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 4(63). – С. 108-124. – EDN NZXRTV.

16. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Иргашева Д.З. Показатели иммунного статуса у больных с циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностях до и после введения стволовых клеток // Биология и интегративная медицина. 2023. – № 4(63). – С. 58-85. – EDN HBTJTU.

17. Шумилина О.В., Сафарзода А.М., Рахматова Р.А., Одиназода А.А., Халимова Ф.Т. Иммуномодуляторные свойства мезенхимальных стволовых клеток (обзор зарубежной литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 4(63). – С. 86-107. – EDN EOXEUS.

18. Янченко В.В., Янченко А.В., Новиков Д.К. Стволовые клетки и их клиническое применение – // Иммунопатология, аллергология, инфектология 2005, 3, 6–12.

19. Яргин С.В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу // Цитология. – 2010. – Т. 52. – №. 11. – С. 918-920.

20. Яргин С.В. Стволовые клетки и клеточная терапия: трезвый взгляд // Главврач. – 2020. – № 10. – С. 53-68. – DOI 10.33920/med-03-2010-06. – EDN JLXGKO.

21. Tang P.X. [Adjunctive reflections on history of hematopoietic stem cell study--editorial]. // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2005 Oct;13(5):723-732.

УДК: 613.011

**МИРОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ОСОБЕННОСТЕЙ НЕКОТОРЫХ CD МАРКЕРОВ, СВЯЗАННЫХ СО  
СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-69-88.

**ИРГАШЕВА ДЖАМИЛЯ ЗАКИРОВНА**

*старший преподаватель кафедры нормальной физиологии  
Таджикского государственного медицинского университета  
имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан.*

*ORCID ID 0009-0000-5911-6612*

**АБДУЛЛОЗОДА САИД МУРТАЗО**

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии  
им. профессора Х.К. Рафиева, Таджикский государственный  
медицинский университет им. Абуали ибни Сино. г. Душанбе,*

*Республика Таджикистан. ORCID ID 0000-0003-0058-7633*

**ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВИЧ**

*доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной  
физиологии Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*доктор медицинских наук, ассистент кафедры нормальной  
физиологии Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**АННОТАЦИЯ**

*Мезенхимальные стволовые клетки, происходящие из  
различных тканей взрослого организма, прикрепляются к чашкам  
для культивирования тканей и экспрессируют определенные*

маркеры клеточной поверхности (положительные по CD73, CD90 и CD105; отрицательные по CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79альфа или CD19 и HLA-DR). Эти маркеры клеточной поверхности позволяют идентифицировать и отделить эти клетки от других, что облегчает их исследование и использование в медицинских целях, таких как терапия стволовыми клетками или трансплантация тканей.

**Ключевые слова:** Мезенхимальные стволовые клетки, маркеры стволовых клеток, CD45, CD34, CD14, ALDH, HLA

## WORLDWIDE STUDIES OF PHYSIOLOGICAL FEATURES OF SOME CD MARKERS ASSOCIATED WITH STEM CELLS IN THE IMMUNE SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

**IRGASHEVA JAMILYA ZAKIROVNA**

*Senior Lecturer, Department of Normal Physiology, Abu Ali ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.*

*ORCID ID 0009-0000-5911-6612*

**ABDULLOZODA SAID MURTAZO**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology named after Professor H.K. Rafiev, Tajik*

*State Medical University named after Abuali ibni Sino. Dushanbe,*

*Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0003-0058-7633*

**SHUKUROV FIRUZ ABDUFATTOEVICH**

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Normal*

*Physiology, Abu Ali Ibni Sino Tajik State Medical University,*

*Dushanbe, Republic of Tajikistan ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**KHALIMOVA FARIZA TURSUNBAEVNA**

*Doctor of Medical Sciences, Assistant, Department of Normal*

*Physiology, Abu Ali Ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe,*

*Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**ABSTRACT**

*Mesenchymal stem cells originating from various adult tissues attach to tissue culture dishes and express certain cell surface markers (CD73, CD90 and CD105 positive; CD45 negative, CD34, CD14 or CD11b, CD79alpha or CD19 and HLA-DR). These cell surface markers allow these cells to be identified and separated from others, facilitating their research and use for medical purposes such as stem cell therapy or tissue transplantation.*

**Keywords:** *Mesenchymal stem cells, stem cell markers, CD45, CD34, CD14, ALDH, HLA*

**ИММУН ТИЗИМИ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЪЗИ БИР CD МАРКЕРЛАР  
ФИЗИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ БЎЙИЧА ЖАҲОНДА ОЛИБ  
БОРИЛГАН ТАДҚИҚОТЛАР  
(АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)**

**ИРГАШЕВА ДЖАМИЛЯ ЗАКИРОВНА**

*нормал физиология кафедраси катта ўқитувчиси,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0009-0000-5911-6612*

**АБДУЛЛОЗОДА САИД МУРТАЗО**

*Т.ф.н., профессор Х.К. Рафиев номидаги эпидемиология  
кафедраси доценти, Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон  
давлат тиббиёт университети, Душанбе ш., Тоҷикистон  
Республикаси. ORCID ID: 0000-0003-0058-7633*

**ШУКУРОВ ФИРУЗ АБДУФАТТОВЕВИЧ**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси профессори,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0003-4665-546X*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*Т.ф.д., нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**АННОТАЦИЯ**

*Вояга етган организмнинг турли тўқималаридан келиб чиқувчи мезенхимал ўзак ҳужайралар янги тўқималар ўсиши учун косачаларга бириктирилади ва улар ҳужайра юзасидаги маълум бир маркерларни ишлаб чиқаради (CD73, CD90 ва CD105 (мусбат маркерлар), CD45, CD34, CD14 ёки CD11b, CD79альфа ёки CD19 ва HLA-DR (манфий маркерлар)). Ҳужайра юзасининг ушбу маркерлари ҳужайраларни аниқлаш ва уларни бир биридан ажратишга имкон беради, бу эса уларни тадқиқотларда ва тиббий мақсадларда, яъни ўзак ҳужайралар билан даволаш ёки тўқималар трансплантациясида фойдаланишни осонлаштиради.*

**Калит сўзлар:** *Мезенхимал ўзак ҳужайралар, ўзак ҳужайралар маркерлари, CD45, CD34, CD14, ALDH, HLA*

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), известные как мезенхимальные стромальные клетки, представляют собой веретенообразные клетки с мультипотентными свойствами, которые могут дифференцироваться в различные клеточные линии, включая хондроциты, остеобласты и адипоциты. Это означает, что они могут развиваться в хрящевую, костную и жировую ткани в зависимости от сигналов, которые они получают. Такая гибкость в потенциале дифференциации делает веретенообразные клетки привлекательными для использования в регенеративной медицине и терапии стволовыми клетками - [7]. Эти клетки, происходящие из различных тканей взрослого организма, прикрепляются к чашкам для культиви-

рования тканей и экспрессируют определенные маркеры клеточной поверхности (положительные по CD73, CD90 и CD105; отрицательные по CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79альфа или CD19 и HLA-DR). МСК, происходящие из различных тканей взрослого организма, прикрепляются к чашкам для культивирования тканей и экспрессируют определенные маркеры клеточной поверхности - [9], такие как CD73, CD90 и CD105 (положительные маркеры), а также отрицательные по CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79альфа или CD19 и HLA-DR - [8]. Эти маркеры клеточной поверхности позволяют идентифицировать и отделить эти клетки от других, что облегчает их исследование и использование в медицинских целях, таких как терапия стволовыми клетками или трансплантация тканей - [9].

К стволовым клеткам относят клетки, способные экспрессировать генные продукты, характерные для них. Однако нет универсального маркера, позволяющего дифференцировать стволовые клетки от не стволовых. Ключевым маркером плюрипотентности является гипофизспецифический фактор транскрипции положительный. Компонент, который может встречаться практически у всех видов стволовых клеток, - это теломеразный комплекс – [14]. Другим маркером стволовых клеток называют гликопротеин CD34. Функциональную активность стволовых клеток связывают с молекулярным маркером, именуемым как богатый лейцином повтор, содержащий G-белок, связанный с рецептором 5 – [5].

Основные показания к применению маркёров клеточного иммунитета являются: диагностика иммунодефицитных состояний, инфекционных, лимфопролиферативных, аутоиммунных, онкологических заболеваний, контроль приёма цитостатиков и иммуномодуляторов – [2].

Использованные в исследовании маркеры стволовых клеток ALDH1A1, CXCR4, CD24, CD82, CD105, CD133, NANOG, OCT4 и SOX-

2 экспрессировались во всех молекулярных подтипах уротелиальной карциномы и по частоте, и по уровню экспрессии не имели характерных особенностей в зависимости от фенотипа. Между тем частота и уровень экспрессии маркеров коррелировали с опухолевой стадией и степенью клеточной анаплазии – [6].

**Антиген CD133** – это поверхностный гликопротеин, состоящий из пяти трансмембранных доменов. Впервые он был идентифицирован как маркер гемопоэтической и нейронной стволовых клеток. CD133 также может быть связан с гемопоэтическими стволовыми клетками и другими типами стволовых клеток. Он может использоваться как дополнительный маркер для идентификации и отделения стволовых клеток от других клеток в смеси.

Антиген CD133 идентифицирован на нормальной стволовой клетке и ОСК многих солидных опухолей – [1].

Функция CD133+ клеток до конца не ясна и продолжает быть активно исследуемой областью. Однако, исследования показывают, что CD133+ клетки могут играть важную роль в регенерации тканей, обновлении и поддержании стволовых клеток, а также в развитии опухолей – [34].

Мезенхимальные стволовые клетки CD133 +, извлеченные из мононуклеарных клеток костного мозга человека, секретирует важные биоактивные белки: гипертрофический фактор сердца, проангиогенные факторы, провоспалительные факторы, факторы заживления ран, такие как MMP-ТИМП, нейтрофильные факторы, морфогенетические белки и гемопоэтические факторы роста – [27].

Некоторые исследования указывают на то, что CD133+ клетки могут быть связаны с наличием клеток-предшественников или стволовых клеток, которые способны обновлять и восстанавливать поврежденные ткани. Отмечается, что CD133+ клетки найдены в

различных тканях, таких как мозг, печень, сердце, кишечник и кровь – [18].

Однако, CD133+ клетки также связаны с опухолевым ростом и могут играть роль в раке и опухолях. Некоторые исследования говорят о том, что CD133+ клетки могут быть связаны с клетками-предшественниками опухолей, которые обладают способностью инициировать и поддерживать рост опухолей, а также быть ответственными за химиорезистентность и образование метастазов – [36].

Таким образом, функция CD133+ клеток представляет интерес для исследований в области регенерации тканей, стволовых клеток и рака. Однако, понимание их конкретной функции требует дальнейших исследований – [37].

Обнаружено, что AC133+ клетки сосредоточены в небольших областях костного мозга, называемых точками формирования крови, что подтверждает их роль в гематопозе и образовании новых клеток крови – [43].

Результаты исследований подтверждают наличие клеток-предшественников рака головного мозга, которые экспрессируют CD133+. Это обнаружение играет важную роль в понимании механизмов развития и прогрессирования опухолей головного мозга, а также может предоставить новые мишени для лечения и терапии этого опухолевого заболевания – [37].

CD133+ - это маркер клеточной поверхности, который выражается на некоторых типах клеток, включая некоторые стволовые клетки и опухолевые клетки. Он является одним из множества маркеров, используемых для идентификации и изоляции определенных подпопуляций клеток в биологических образцах. Этот маркер может быть использован, например, для идентификации и изоляции стволовых клеток из различных тканей или для

исследования свойств и функций клеток, которые экспрессируют CD133+. Вариации в физиологических особенностях клеток CD133+ могут зависеть от конкретного типа ткани и условий, в которых они проявляются – [33].

**CD44 (PGP1) CD44 (PGP1)** – многофункциональный трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся в эмбриональной, гемопоэтической, мезенхимальной и некоторых эпителиальных опухолевых стволовых клетках - [29]. CD44 - молекула адгезии, которая играет плеотропную роль в клеточном сигналинге, миграции и хоуминге – [1].

В изокортексе млекопитающих CD44, рецептор клеточной поверхности для молекул внеклеточного матрикса, присутствует в биальных и фиброзных астроцитах белого вещества, но не в протоплазматических астроцитах. В гоминидной изокортексе CD44 + астроциты включают субпериальные «интерламнарные» астроциты, посылающие длинные отростки в кору. Протоплазматические астроциты, которые обычно не содержат CD44, приобретают его при таких патологиях, как гипоксия и судороги – [11].

**CD90** Антиген CD90 (Thy-1) является N-гликозилированным гликофосфатидил инозитолом, заякоренным в цитоплазматическую мембрану клетки – [1; 21; 12].

**CD24 (HAS) CD24 (HAS)** является маленькой молекулой, заякоренной гликозилфосфатидинозитолом в цитоплазматическую мембрану широкого ряда опухолевых клеток. Он сильно гликозилирован и функционирует при клеточно-клеточном и клеточно-матриксном взаимодействии – [1].

Кластер дифференцировки 24 (CD24), муциноподобная сильно гликозилированная молекула, широко изучалась в качестве маркера раковых стволовых клеток при различных солидных раковых заболеваниях. Функциональная роль CD24 либо выполняется путем

объединения с лигандами, либо участвует в трансдукции сигнала, которая опосредует инициацию и прогрессирование новообразований – [42].

Лечение мезенхимальными стволовыми клетками смещало активированные нейтрофилы в сторону фенотипа нейтрофилов пожилого возраста, повышая экспрессию CD24, тем самым ингибируя воспаление путем снижения хемотаксиса, продукции активных форм кислорода и оксидазы NADPH – [20].

**P-гликопротеин** Другим поверхностным маркером ОСК являются P-гликопротеины ABCB1-5 и ABCG2. Ген ABCB1 появился в процессе эволюции как механизм защиты от вредных субстанций. P-гликопротеин использует аденозинтрифосфат (АТФ) как источник энергии при транспорте гидрофобных субстанции в мочу, в желчь, из кишки, из яичек, из мозга, из других органов – [7]. Существуют генетические различия в ABCB1/MDR1 гене и идентифицировано более 100 вариантов, в большинстве из них это единичные нуклеотидные полиморфизмы. Существуют 3 изоформы P-гликопротеина у человека: класс I и класс III изоформы осуществляют транспорт лекарств (MDR1/ABCB1), тогда как изоформа класса II ответственна за экспорт фосфатидилхолина в желчь (MDR2/ABCB4) – [1].

**ALDH** (Альдегид дегидрогеназа) ALDH (альдегид дегидрогеназа) катализирует окисление внутриклеточных ароматических альдегидов до карбоксильных кислот и играет роль в дифференцировке нормальной стволовой клетки. ALDH гиперэкспрессирована в нормальных пневмоцитах, немелкоклеточном раке легкого, атипичных пневмоцитах, при хронической экспозиции к канцерогенам – [1].

Член семейства альдегиддегидрогеназ (ALDH) ALDH1A1 имеет значительную связь с классификацией групп риска пациентов с острым миелолейкозом и что клетки миелолейкоза, лишённые

ALDH1A1 экспрессии, могут быть легко убиты с помощью химиотерапии – [16].

**CD34** является одним из наиболее распространенных маркеров для выявления стволовых клеток. Он может быть представлен на разных типах стволовых клеток, включая гемопоэтические стволовые клетки, которые дифференцируются в различные типы клеток крови и иммунной системы.

Первые доказательства существования опухолевых стволовых клеток были получены авторами, изолировавшими субпопуляцию лейкозных клеток, которые экспрессировали маркер CD34 и не имели антиген CD38. Эта субпопуляция клеток могла инициировать опухоль у иммунодефицитных мышей, похожую на родительские клетки. Экспрессию CD34 обнаружили на клетках нескольких клеточных линий метастатической меланомы кожи человека. Антиген выявляют моноклональные антитела ICO-115 – [1].

Функция CD34 на гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) связана с их участием в иммунном статусе организма. CD34 является одним из маркеров, используемых для идентификации и изоляции ГСК, которые обладают способностью самообновления и дифференциации в различные клетки крови.

CD34+ ГСК играют важную роль в иммунной системе, участвуя в образовании и поддержании разнообразных клеток иммунной системы. Они могут дифференцироваться в лимфоидные прогениторные клетки, которые в свою очередь могут дать различные клетки иммунной системы, такие как Т-лимфоциты, В-лимфоциты и натуральные убийцы – [15].

CD34+ ГСК также влияют на иммунную регуляцию и иммунный ответ организма. Они могут быть активированы в ответ на воспаление или инфекцию, их пролиферация и дифференциация

усиливаются, что приводит к увеличению производства иммунных клеток и повышению иммунного ответа.

Более того, CD34+ ГСК могут участвовать в иммунной реконструкции после трансплантации костного мозга или гемопоэтической стволовой клетки. Они могут обеспечивать регенерацию и возобновление иммунной системы, способствуя восстановлению иммунитета и защите организма от инфекций – [31].

Таким образом, функция CD34+ ГСК в иммунном статусе организма очень важна и их исследование может помочь в понимании механизмов иммунной регуляции и разработке новых подходов к лечению иммунных расстройств и заболеваний. Исследователи использовали модели мышей, чтобы анализировать выражение CD34 у ГСК в различные временные точки. Результаты показали, что выражение CD34 может изменяться в зависимости от стадии развития и активации ГСК – [45].

CD34,  $\alpha$ -SMA и BCL-2 используются как маркеры эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных циррозом печени – [3; 8].

В частности, выражение CD34 было высоким на неактивированных ГСК в ранних стадиях развития и уменьшалось по мере их дифференциации и активации. Кроме того, обнаружено, что активация ГСК, например, в ответ на воспаление или травму, может привести к изменению уровней выражения CD34.

**CD38** является маркером, который может использоваться для разграничения между примитивными и более дифференцированными стволовыми клетками. Примитивные стволовые клетки обычно характеризуются отрицательным выражением CD38, в то время как более дифференцированные клетки могут быть положительными по этому маркеру – [35].

CD38 участвует в иммунных реакциях, пролиферации клеток и был идентифицирован в мозге, где он вовлечен в воспалительные процессы и психические расстройства – [44].

Высокая экспрессия CD38 отражает более низкую метаболическую активность, в то время как в эффекторных клетках она преимущественно способствует иммунопатогенезу за счет увеличения продукции воспалительных цитокинов – [22].

**CD117** (c-Kit) Фактор роста стволовых клеток (SCF или KL) CD117(c-Kit) – гемопоэтический ростовой фактор. Он является цитокиновым рецептором, экспрессированным на клеточной поверхности гемопоэтических стволовых клеток, а также некоторых других клеток – [1; 13].

**CD166** Антиген CD166 известен также, как ALCAM (Activated Leukocyte Adhesion Molecule). Эта молекула вовлечена в ангиогенез, дифференцировку, хоуминг и поддержание гемопоэтических стволовых клеток. Антиген CD166 валидирован как маркер стволовой клетки при нормальном гемопоэзе и в мезенхимальных стволовых клетках, а также как маркер ОСК при колоректальном раке – [1].

Значительная корреляция экспрессии EpcAM и CD166 и их связь с прогрессированием опухоли и агрессивным поведением является причиной предложения этих двух маркеров CSC в качестве многообещающих целей для продвижения новых эффективных стратегий таргетной терапии для лечения рака в настоящем исследовании – [28].

На основании анализа экспрессии генов, хондроциты и хондрогениторы, отсортированные по CD34-CD166 + CD146 +, показали сопоставимость и значительно более высокий хондрогенез с более низкой тенденцией к гипертрофии по сравнению с хондроцитами и хондроцитами, отсортированными по CD34-CD166 + CD146 – [39].

**BMI-1** – polycomb ring finger oncogen- вовлечен в гемопоэз и регуляцию клеточного цикла. Известна его роль в регуляции самовоспроизведения ОСК и поддержания нормального эпителия легких – [1].

Исследования показали, что SALL4 и BMI-1 могут быть полезными прогностическими маркерами у детей с острым лимфобластным лейкозом для прогнозирования рецидива – [23].

BMI-1 является одним из важных членов семейства генов PcG и участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки и старения клеток, а также в поддержании самообновления стволовых клеток – [41].

**uPA** (Urokinase plasminogen activator) uPA – активатор урокиназы плазминогена - и его рецептор uPAR играют интегральную роль в регуляции путей клеточной миграции и инвазии. Связывание лиганда с рецептором приводит к активации плазминогена и деградации внеклеточного матрикса. Активация uPA и его рецептора способствует приобретению нормальными стволовыми клетками локомоторного фенотипа, индуцирует ремодуляцию цитоскелета и стимулирует направленную миграцию в ишемический или неопластический очаг – [1].

Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) представляет собой сериновую протеазу, которая играет центральную роль в перичеллюлярной фибринолитической системе, опосредует деградацию белков внеклеточного матрикса и активацию факторов роста и способствует регуляции различных клеточных процессов, включая клеточную миграцию и адгезию, хемотаксис и ангиогенез – [38].

uPAR способен образовывать комплексы с различными трансмембранными белками, такими как интегрины, активируя внутриклеточный сигнальный путь и, таким образом, регулируя множественные клеточные функции. Результаты исследования

подчеркивают важность uPAR в качестве потенциальной фармакологической мишени для регуляции репаративных свойств мезенхимальных клеток-предшественников миокарда – [17].

**EpCAM (ESA, TROP1)** EpCAM (ESA, Epitelial surface antigen) это Ca<sup>2+</sup>-независимая клеточная адгезионная молекула, экспрессированная на базолатеральной поверхности большинства эпителиальных клеток и ОСК. CD200 (OX-2) CD200 (OX-2) это мембранный гликопротеин 1 типа, который передает сигналы в иммунные клетки, включая Т-клетки, ЕК-клетки и макрофаги. Экспрессирован на ОСК некоторых типов опухолей – [1].

EpCAM играет множество важных ролей в клеточной пролиферации, а также в клеточной адгезии и миграции – [19].

Исследования определили потенциал EpCAM и APN в качестве полезных биомаркеров в сочетании с  $\gamma$ -H2AX для обнаружения химической гепатокарциногенности – [10].

Молекула адгезии эпителиальных клеток (EpCAM) обладает высокой экспрессией и способствует прогрессированию рака при многих типах рака, включая колоректальный рак. Кроме того, EpEX усиливает эпителиально-мезенхимальный переход и метастатический потенциал раковых клеток толстой кишки, активируя сигнальные пути ERK и FAK-AKT – [30].

**CD271.** К антигенам опухолевой стволовой клетки относят антиген CD271, который является одним из наиболее хорошо изученных маркеров стволовой клетки, внесенных в кластер дифференцировки CD271. Он также известен как рецептор фактора роста нервов (NGFR) или p75NTR. CD271 - рецептор нейтрофинов, который связывает все нейтрофины благодаря похожей аффинности – [1].

CD271, рецептор нейротрофина, способствует пролиферации и миграции раковых клеток мочевого пузыря – [32].

**Нестин** – белок промежуточных филаментов VI класса впервые

был описан как маркер нервных стволовых/прогениторных клеток. Нейроэпителиальные клетки могут дифференцироваться в нейроны, олигодендроциты и астроциты, и полностью исчезают в течение такой дифференцировки. Нестин регулирует эту дифференцировку – [1].

Наличие высокой экспрессии нестина у пациентов с раком пищеварительного тракта связано с более низкой выживаемостью, особенно у пациентов с раком желудка и печени – [24].

**CD45RA и CD45RO:** CD45RA и CD45RO являются маркерами дифференциации Т-клеток, и их выражение может изменяться в зависимости от стадии дифференциации. CD45RA часто ассоциируется с наивными Т-клетками, в то время как CD45RO связан с памятью и активированными Т-клетками. Эти маркеры могут использоваться для исследования и отделения различных подпопуляций Т-клеток, включая стволовые клетки лимфоидного происхождения.

Важно отметить, что использование CD маркеров для идентификации и классификации стволовых клеток может варьироваться в зависимости от типа ткани или органа, из которых они извлекаются, и конкретного исследования – [4].

Исследование показало, что доля периферических CD45RA-CD4 + Т-клеток была связана с выживаемостью без прогрессирования после начала терапии ингибиторами иммунной контрольной точки, независимо от нескольких клинических факторов – [26].

**HLA** (антигены главной совместимости тканей) играют важную роль в иммунном статусе стволовых клеток. Они обеспечивают распознавание иммунной системы клеток, а также определяют их совместимость при трансплантации.

Для стволовых клеток особую значимость имеют два типа HLA:

HLA-I (антигены класса I): HLA-A, HLA-B, HLA-C. Эти антигены

находятся на поверхности всех ядерных клеток и представляют пептидные фрагменты изнутриклеточных белков. Их функция заключается в том, чтобы представлять эти фрагменты иммунной системе. Первым делом, пептиды, связанные с HLA-I, представляются Т-клеткам, которые специализированы на распознавании и атаке измененных или инфицированных клеток – [7].

HLA-II (антигены класса II): HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. Эти антигены находятся на поверхности определенных клеток иммунной системы (таких как дендритные клетки, макрофаги, В-клетки). Они также представляют пептиды иммунной системе, но в отличие от HLA-I, они представляют пептиды из экзогенных белков, которые поглощены и обработаны клеткой – [25].

Оценка HLA-типирования особенно важна при сопоставлении доноров и реципиентов для трансплантации стволовых клеток. Это помогает найти совместимого донора, чьи HLA-антигены наиболее близки к антигенам реципиента, чтобы уменьшить риск отторжения и повысить выживаемость пересаженных стволовых клеток.

#### **Список литературы:**

1. Барышников А.Ю., Оборотова М.В., Барышников К.А. Иммунологические маркеры стволовой опухолевой клетки // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 5. – С. 699-706. – EDN UMGMXV.
2. Бобоев М.М. Применение основных маркеров клеточного иммунитета в педиатрии // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 5. – С. 278-279. – EDN IDQOKK.
3. Бурганова Г.Р., Абдулхаков С.Р., Гумерова А.А. и др. CD34,  $\alpha$ -SMA и BCL-2 как маркеры эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным алкогольным циррозом печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 9. – С. 16-22. – EDN SEOJUJ.
4. Иргашева Д.З., Халимова Ф.Т. Возможности и механизмы действия стволовых клеток для использования в медицинской практике (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. 2023. – № 4(63). – С. 26-57. – EDN AQCYYV.
5. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н.

Стволовые клетки: происхождение и маркировка // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 2(70). – С. 211-216. – EDN WFEEDX.

6. Османов Ю.И., Коган Е.А., Рапопорт Л.М. и др. Маркеры стволовых клеток и их прогностические значения в уротелиальных карциномах мочевыделительной системы // Урология. – 2019. – № 2. – С. 40-49. – DOI 10.18565/urology.2019.2.40-49. – EDN ONSPZN.

7. Халимова Ф.Т., Шумилина О.В., Сафарзода А.М. Модуляция активности иммунной системы стволовыми клетками (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 4(63). – С. 108-124. – EDN NZXRTV.

8. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Иргашева Д.З. Показатели иммунного статуса у больных с циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностях до и после введения стволовых клеток // Биология и интегративная медицина. 2023. – № 4(63). – С. 58-85. – EDN HBTJTU.

9. Шумилина О.В., Сафарзода А.М., Рахматова Р.А., Одиназода А.А., Халимова Ф.Т. Иммунномодуляторные свойства мезенхимальных стволовых клеток (обзор зарубежной литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 4(63). – С. 86-107. – EDN EOXEUS.

10. Akagi J.I., Cho Y.M., Toyoda T., Mizuta Y., Ogawa K. EpCAM and APN expression in combination with  $\gamma$ -H2AX as biomarkers for detecting hepatocarcinogens in rats. //Cancer Sci. 2023 Dec; 114(12): 4763-4769. doi: 10.1111/cas.15990.

11. Al-Dalahmah O., Sosunov A.A., Sun Y., Liu Y., Madden N., Connolly E.S., Troy C.M., McKhann G.M. 2nd, Goldman J.E. The Matrix Receptor CD44 Is Present in Astrocytes throughout the Human Central Nervous System and Accumulates in Hypoxia and Seizures. //Cells. 2024 Jan 10; 13(2): 129. doi: 10.3390/cells13020129.

12. Boháč M., Ivanišová D., Strečanská M., Sekel'ová T., Niko Fereje B., Smolinská V., Varchulová Nováková Z., Kuniaková M., Čeháková M., Čulenová M., Bernátová S., Mazreku M., Bevízová K., Nicodemou A., Zamborský R., Danišovič Ľ. Comparative Analysis of Somatic Stem Cells With Emphasis on Osteochondral Tissue Regeneration. //Physiol. Res. 2023 Oct 27; 72(S3): S299-S307. doi: 10.33549/physiolres.935211.

13. Breda L., Papp T.E., Triebwasser M.P., Yadegari A., Fedorky M.T., Tanaka N., Abdulmalik O., Pavani G., Wang Y., Grupp S.A., Chou S.T., Ni H., Mui B.L., Tam Y.K., Weissman D., Rivella S., Parhiz H. In vivo hematopoietic stem cell modification by mRNA delivery. //Science. 2023 Jul 28; 381(6656): 436-443. doi: 10.1126/science.ade6967.

14. Burdick J.A., Murphy W.L. Stem cells and tissue repair: hydrogels as delivery vehicles. //Biomaterials. 2012; .33(28):.6047-6055. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.050

15. Burt R.K., Oliveira M.C. Hematopoietic stem cell transplantation for immune-mediated diseases: A new frontier. //Expert Opinion on Biological Therapy 2014, 14(11), 1543–1555. doi:10.1517/14712598.2014.942744
16. Dancik G.M., Varisli L., Tolan V., Vlahopoulos S. Aldehyde Dehydrogenase Genes as Prospective Actionable Targets in Acute Myeloid Leukemia. //Genes (Basel). 2023 Sep 16; 14(9): 1807. doi: 10.3390/genes14091807.
17. Dergilev K., Tsokolaeva Z., Goltseva Y., Beloglazova I., Ratner E., Parfyonova Y. Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Regulates Prosurvival and Angiogenic Properties of Cardiac Mesenchymal Stromal Cells. //Int. J. Mol. Sci. 2023 Oct 25; 24(21): 15554. doi: 10.3390/ijms242115554.
18. Desai N., Sajed D., Arora H. et al. MSCs from iPSCs with a modified protocol efficiently differentiate into insulin-producing cells and reduce hyperglycemia in diabetic mice. //Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):313. DOI: 10.1186/s13287-019-1396-5.
19. Fagotto F., Aslemar A. EpCAM cellular functions in adhesion and migration, and potential impact on invasion: A critical review. //Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. 2020 Dec; 1874(2): 188436. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188436.
20. Feng B., Feng X., Yu Y., Xu H., Ye Q., Hu R., Fang X., Gao F., Wu J., Pan Q., Yu J., Lang G., Li L., Cao H. Mesenchymal stem cells shift the pro-inflammatory phenotype of neutrophils to ameliorate acute lung injury. //Stem. Cell. Res. Ther. 2023 Aug 8; 14(1): 197. doi: 10.1186/s13287-023-03438-w.
21. Fitzgerald J.C., Shaw G., Murphy J.M., Barry F. Media matters: culture medium-dependent hypervariable phenotype of mesenchymal stromal cells. //Stem. Cell. Res. Ther. 2023 Dec 12; 14(1): 363. doi: 10.1186/s13287-023-03589-w.
22. Ghosh A., Khanam A., Ray K., Mathur P., Subramanian A., Poonia B., Kottilil S. CD38: an ecto-enzyme with functional diversity in T cells. //Front Immunol. 2023 Apr 27; 14: 1146791. doi: 10.3389/fimmu.2023.1146791.
23. Hodeib H., El Amrousy D., Youssef A., Khedr R., Al-Asy H., Shabana A., Elnemr S., Abdelhai D. Acute lymphoblastic leukemia in children and SALL4 and BMI-1 gene expression. //Pediatr. Res. 2023 Oct; 94(4): 1510-1515. doi: 10.1038/s41390-021-01854-3.
24. Huang L., Chen L., Wang Y., Zhang F., Wang T., Li D., Wang C., Ma H. Nestin Expression and the Survival of Patients With Digestive Tract Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Turk. J. Gastroenterol. 2023 Sep; 34(9): 902-910. doi: 10.5152/tjg.2023.22485.
25. Inaba H., Kaido Y., Ito S., Hirobata T., Inoue G., Sugita T., Yamamoto Y., Jinnin M., Kimura H., Kobayashi T., Iwama S., Arima H.,

Matsuoka T. Human Leukocyte Antigens and Biomarkers in Type 1 Diabetes Mellitus Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. //Endocrinol. Metab. (Seoul). 2022 Feb; 37(1): 84-95. doi: 10.3803/EnM.2021.1282.

26. Inomata M., Matsumoto M., Takata N., Hayashi K., Seto Z., Hirai T., Tokui K., Taka C., Okazawa S., Kambara K., Imanishi S., Miwa T., Hayashi R., Matsui S., Tobe K. Peripheral CD4 memory T cells predict the efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with non-small cell lung cancer. //Sci. Rep. 2023 Jul 4; 13(1): 10807. doi: 10.1038/s41598-023-37736-3.

27. Irgasheva Ja., Aldybiat I., Shukurov F.A., Mirshahi M. Physiological role of bone marrow adult stem cell cd133+ // Avicenna Bulletin. – 2017. – Vol. 19, No. 2. – P. 177-182. – DOI 10.25005/2074-0581-2017-19-2-177-182. – EDN YKHAQS.

28. Kalantari E., Taheri T., Fata S., Abolhasani M., Mehrazma M., Madjd Z., Asgari M. Significant co-expression of putative cancer stem cell markers, EpCAM and CD166, correlates with tumor stage and invasive behavior in colorectal cancer. //World J. Surg. Oncol. 2022 Jan 11; 20(1): 15. doi: 10.1186/s12957-021-02469-y.

29. Kim S., Li S., Jangid A.K., Park H.W., Lee D.J., Jung H.S., Kim K. Surface Engineering of Natural Killer Cells with CD44-targeting Ligands for Augmented Cancer Immunotherapy. //Small. 2023 Dec 31: e2306738. doi: 10.1002/smll.202306738.

30. Lee C.C., Yu C.J., Panda S.S., Chen K.C., Liang K.H., Huang W.C., Wang Y.S., Ho P.C., Wu H.C. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) regulates HGFR signaling to promote colon cancer progression and metastasis. //J. Transl. Med. 2023 Aug 5; 21(1): 530. doi: 10.1186/s12967-023-04390-2

31. Lee H., Subramanian S. Modulating the immune response with stem cells in autoimmune diseases. //Journal of Cellular Physiology 2021, 236(2), 790–804. doi:10.1002/jcp.29980

32. Myoen S., Mochizuki M., Shibuya-Takahashi R., Fujimori H., Shindo N., Yamaguchi K., Yasuda J., Abe J., Imai T., Sato I., Adachi H., Kawamura S., Ito A., Tamai K. CD271 promotes proliferation and migration in bladder cancer. //Genes Cells. 2024 Jan; 29(1): 73-85. doi: 10.1111/gtc.13087.

33. O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S. et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. //Nature. 2007 Jan 18;445(7123):106-10.

34. Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E. et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. //Nature. 2007 Jan 18; 445(7123): 111-5.

35. Rossi L., Richeldi L., Barison E., Selleri S. Stem cells in the immune system: Contributions to tissue repair and therapeutic potential in

autoimmune disorders. //Stem Cells International, 2012, 793608. doi:10.1155/2012/793608

36. Salmon H., Franciszkiewicz K., Damotte D. et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. //J Clin Invest. 2012;122(3):899-910. DOI: 10.1172/JCI45817

37. Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M. et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. //Cancer Res. 2003 Sep 1;63(17):5821-8.

38. Sugioka K., Nishida T., Kodama-Takahashi A., Murakami J., Fukuda M., Matsuo O., Kusaka S. Urokinase-type plasminogen activator promotes corneal epithelial migration and nerve regeneration. //Exp. Eye Res. 2023 Aug; 233: 109559. doi: 10.1016/j.exer.2023.109559.

39. Vinod E., Padmaja K., Livingston A., James J.V., Amirtham S.M., Sathishkumar S., Ramasamy B., Rebekah G., Daniel A.J., Kachroo U. Prospective Isolation and Characterization of Chondroprogenitors from Human Chondrocytes Based on CD166/CD34/CD146 Surface Markers. //Cartilage. 2021 Dec; 13(2\_suppl): 808S-817S. doi: 10.1177/19476035211042412.

40. Wang D., Huang S., Yuan X. et al. The development of immunotherapy for glioma. //Curr Stem Cell Res Ther. 2019;14(6):451-460. DOI: 10.2174/1574888X15666190611110203

41. Xu J., Li L., Shi P., Cui H., Yang L. The Crucial Roles of Bmi-1 in Cancer: Implications in Pathogenesis, Metastasis, Drug Resistance, and Targeted Therapies. //Int. J. Mol. Sci. 2022 Jul 26; 23(15): 8231. doi: 10.3390/ijms23158231.

42. Yang Y., Zhu G., Yang L., Yang Y. Targeting CD24 as a novel immunotherapy for solid cancers. //Cell. Commun. Signal. 2023 Nov 2; 21(1): 312. doi: 10.1186/s12964-023-01315-w.

43. Yin A.H., Miraglia S., Zanjani E.D. et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. //Blood. 1997 Sep 15;90(6):5002-12.

44. Zhang X., He T., Wu Z., Wang Y., Liu H., Zhang B., Yang S., Wang D., Huang C., Duan J., Xu X., Xu X., Hashimoto K., Jiang R., Yang L., Yang C. The role of CD38 in inflammation-induced depression-like behavior and the antidepressant effect of (R)-ketamine. //Brain Behav. Immun. 2024 Jan; 115: 64-79. doi: 10.1016/j.bbi.2023.09.026.

45. Zhu F., Shah N., Xu Q. et al. CAR versus BiTEs: A Comparison between T Cell-Redirection Strategies for Cancer Treatment. //Cancer Discov. 2018; 8(8): 924-931. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0297

УДК: 613.731+159.963+613.79

**ХРОНИЧЕСКАЯ УСТАЛОСТЬ, НАРУШЕНИЯ СНА И ИХ РОЛЬ В  
УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-89-118.

**САИДОВА МАМЛАКАТ ГАФУРОВНА**

*PhD, ассистент кафедры нормальной физиологии  
Таджикского государственного медицинского  
университета. Город Душанбе Республика Таджикистан.*

ORCID ID 0009-0002-9376-2428

**ГАНИЕВА МАНИЖА ТЕМУРОВНА**

*кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой  
неврологии, психиатрии и медицинской психологии Таджикского  
государственного медицинского университета. Город Душанбе*

*Республика Таджикистан. ORCID ID 0009-0003-6526-4365*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*доктор медицинских наук, ассистент кафедры нормальной  
физиологии Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

*руководитель медицинского центра «Магия здоровья»,  
ассистент кафедры народной медицины и профессиональных  
болезней Бухарского государственного медицинского  
института. Город Бухара. Республика Узбекистан.*

ORCID ID 0000-0002-2162-9823.

**АННОТАЦИЯ**

*Инсомния или бессонница стала актуальной проблемой среди студентов медицинских специальностей. Из-за высокой учебной нагрузки, стресса и ответственности, связанной с будущей профессией, многие студенты сталкиваются с нарушениями сна.*

*Это не только ухудшает качество их жизни, но и может негативно сказаться на их академической и профессиональной деятельности. Для эффективного решения проблемы инсомнии у студентов-медиков требуется комплексный подход. Это включает в себя психотерапию, коррекцию образа жизни, а также внедрение программ профилактики на уровне учебных заведений. Глубокое исследование психофизиологического статуса студентов позволит лучше понять механизмы развития инсомнии у молодых людей, обучающихся в медицинских вузах. Это даст возможность разработать целевые рекомендации для учебных заведений по созданию условий, способствующих нормализации сна у студентов. На основе проведенных исследований можно выработать рекомендации для учебных заведений по оптимизации учебного процесса, учету биоритмов студентов, внедрению программ релаксации и профилактики стресса. Для студентов такие рекомендации могут включать советы по регулированию режима дня, питанию, физической активности и методам релаксации. В итоге, решение проблемы инсомнии у студентов-медиков позволит повысить их уровень обучения, улучшить качество жизни и подготовить квалифицированных специалистов для работы в медицинской сфере.*

**Ключевые слова:** физиология сна, инсомния, хроническая усталость, учебный процесс, студенты медики, успеваемость студентов.

## **CHRONIC FATIGUE, SLEEP DISORDERS AND THEIR ROLE IN THE EDUCATIONAL PROCESS IN MEDICAL STUDENTS**

**SAIDOVA MAMLAKAT GAFUROVNA**

*PhD, Assistant, Department of Normal Physiology, Tajik State Medical University. City of Dushanbe Republic of Tajikistan.*

ORCID ID 0009-0002-9376-2428

**GANIEVA MANIZHA TEMUROVNA**

*PhD, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology, Tajik State Medical University. City of Dushanbe Republic of Tajikistan. ORCID ID 0009-0003-6526-4365*

**KHALIMOVA FARIZA TURSUNBAEVNA**

*Doctor of Medical Sciences, Assistant, Department of Normal Physiology, Abu Ali Ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**KAROMATOV INOMJON DZHURAEVICH**

*Head of the Medical Center "Health Magic," Assistant of the Department of Folk Medicine and Professional Diseases of the Bukhara State Medical Institute. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan.*

ORCID ID 0000-0002-2162-9823

**ABSTRACT**

*Insomnia has become an urgent problem among medical students. Due to the high learning load, stress and responsibility associated with the future profession, many students face sleep disorders. This not only impairs their quality of life, but can also negatively affect their academic and professional activities. An integrated approach is required for medical students to effectively address the problem of insomnia. This includes psychotherapy, lifestyle correction, as well as the introduction of prevention programs at the level of educational institutions. A deep study of the psychophysiological status of students will make it possible to better understand the mechanisms of the development of insomnia in young people studying at medical universities. This will provide an opportunity to develop targeted recommendations for educational institutions to create conditions that contribute to the normalization of sleep in students. Based on the research carried out, it is possible to develop recommendations for educational institutions to optimize the educational process, take into*

account student biorhythms, and introduce relaxation and stress prevention programs. For students, such recommendations may include advice on regulating the daily routine, nutrition, physical activity and relaxation techniques. As a result, solving the problem of insomnia in medical students will increase their level of education, improve the quality of life and train qualified specialists to work in the medical field.

**Key words:** *sleep physiology, insomnia, chronic fatigue, educational process, medical students, student performance.*

## СУРУНКАЛИ ЧАРЧАШ, УЙЌУНИНГ БУЗИЛИШИ ВА УЛАРНИНГ ТИББИЁТ ОЛИЙ ТАЪЛИМ МУАССАСАЛАРИ ТАЛАБАЛАРИ ЎЌУВ ЖАРАЁНИДАГИ ЎРНИ

**САИДОВА МАМЛАКАТ ГАФУРОВНА**

*PhD, нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0009-0002-9376-2428*

**ГАНИЕВА МАНИЖА ТЕМУРОВНА**

*т.ф.н., неврология, психиатрия ва тиббий психология  
кафедраси мудири, Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон  
давлат тиббиёт университети, Душанбе ш., Тоҷикистон*

*Республикаси. ORCID ID 0009-0003-6526-4365*

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*т.ф.д., нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.*

*ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

*«Магия здоровья» тиббий маркази бошлиғи, халқ  
табобати ва касб касалликлари кафедраси ассистенти,*

*Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш., Ўзбекистон  
Республикаси ORCID ID 0000-0002-2162-9823*

### **АННОТАЦИЯ**

*Инсомния ёки уйқусизлик тиббиёт йўналишида таҳсил олувчи талабалар учун долзарб муаммога айланди. Юқори ўқув юкламаси, стресс ва бўлажак касби билан боғлиқ масъулият сабабли кўплаб талабалар уйқу бузилишларидан азият чекмоқда. Бу нафақат уларнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштиради, шунингдек, академик ва касбий фаолиятига ҳам салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Тиббиёт талабаларида ушбу муаммони ҳал этиш комплекс ёндашувни талаб қилади. Бу ўз ичига психотерапия, ҳаёт тарзини ўзгартириш, профилактика дастурларини ўқув муассасаларида жорий этиш кабиларни олади. Психофизиологик статусни чуқур ўрганиш тиббиёт олийгоҳларида таълим олаётган ёшларда уйқусизлик ривожланиш механизмларини яхшироқ тушунишга имкон беради. Бу таълим муассасаларига талабаларга уйқунини яхшилаш учун шароитлар яратишда мақсадли кўрсатмаларни ишлаб чиқишга ёрдам беради. Олиб борилган тадқиқотлар асосида ўқув дастурини оптималлаштириш, талабалар биоритминини ҳисобга олиш, релаксация ва стресс профилактикаси учун дастурларни жорий этиш мумкин. Талабалар учун бундай кўрсатмалар кун тартибинини, овқатланишни, жисмоний активликни, дам олиш усулларини мувофиқлаштиришни ўз ичига олади. Натижада, тиббиёт талабаларида уйқусизлик муаммосинини ечиш уларнинг таълим олиш даражаси, ҳаёт сифатини оширишга ва тиббиёт соҳасида малакали кадрларни тайёрлашга имкон беради.*

**Калит сўзлар:** *уйқу физиологияси, уйқусизлик, сурункали чарчаш, ўқув жараёни, тиббиёт талабалари, талабалар ўзлаштириши.*

Сон — это естественное и периодическое состояние покоя, характеризующееся отсутствием бодрствования, снижением реактивности к внешним стимулам, относительной неподвижностью и уменьшением метаболической активности. Сон играет важную роль в ряде физиологических процессов, таких как восстановление и регенерация тканей, сохранение энергии, укрепление иммунной системы, а также обработка и сохранение информации, полученной в течение дня - [16; 57; 37]. Сон также помогает регулировать многие телесные функции, включая температуру тела, аппетит и выработку гормонов. Недостаток сна может привести к ряду заболеваний и проблем со здоровьем, включая снижение иммунитета, ухудшение когнитивных функций и нарушение эмоционального состояния.

Физиологический смысл сна глубок и многогранен. Сон выполняет ряд ключевых функций, которые обеспечивают нормальное функционирование организма. Во время сна происходит восстановление тканей и клеток, активизируется синтез белка, улучшается обмен веществ. Это время, когда многие системы организма работают на восстановление после дневных нагрузок. Сон играет важную роль в обработке и сохранении информации. Во время глубокого сна мозг "перебирает" дневные впечатления, укрепляя воспоминания и удаляя ненужную информацию. Сон помогает регулировать эмоциональное состояние, уменьшая стресс и тревожность – [7]. Недостаток сна может привести к эмоциональной неустойчивости и повышенной раздражительности. Сон позволяет организму экономить энергию, снижая метаболическую активность и потребление кислорода. Сон укрепляет иммунную систему, повышая способность организма сопротивляться инфекциям и болезням. Во время сна происходит выработка ряда важных гормонов, включая гормон роста, мелатонин и кортизол. Эти гормоны регулируют многие функции организма, от роста и развития до

регуляции стресса. Недавние исследования показали, что во время сна мозг активно удаляет токсины и отходы, которые могут накапливаться в течение дня - [15].

Инсомния (или бессонница) — это нарушение сна, при котором человек испытывает трудности с засыпанием, поддержанием сна или ранним пробуждением утром. В результате такого нарушения человек не может получить достаточное количество качественного сна, что может привести к усталости, снижению рабочей способности, раздражительности и другим проблемам в течение дня. Имсомния может быть краткосрочной (острая) или длительной (хронической), и её причины могут включать в себя стресс, изменения в окружающей среде, неправильные привычки сна или некоторые медицинские состояния - [3].

Классификация инсомнии: По продолжительности: Острая (преходящая) инсомния: длится менее трех недель. Обычно связана с временными стрессовыми ситуациями или изменениями в обычном режиме жизни.

<b>Вариант инсомнии</b>	<b>Характеристика</b>
Адаптационная (острая)	Возникает на фоне острого стресса, конфликта или изменения окружения. Длительность: не более 3 месяцев
Психофизиологическая инсомния	Характерны сопутствующие психологические нарушения, боязнь не заснуть, избыточная активация и старание заснуть, приводящие к усугублению нарушений сна. Длительность: более 3 месяцев
Идиопатическая инсомния	Диагностируется только при невозможности определить причину нарушений

	сна, начавшихся в раннем детстве без очевидной причины и присутствующих в течение всей жизни пациента без существенных периодов улучшения. Длительность: более 3 месяцев
Псевдоинсомния	Характерны нарушение восприятия собственного сна (периоды бодрствования ночью хорошо запоминаются, а периоды сна, напротив, амнезируются) и фиксация на проблемах собственного здоровья, связанных с нарушением сна. Длительность: более 3 месяцев
Инсомния при психических расстройствах	Формируется как симптом невротического расстройства. Длительность: различная
Инсомния на фоне неадекватной гигиены сна	Формируется как следствие особенностей жизнедеятельности человека, которые приводят к повышению активации нервной системы в периоды, предшествующие укладыванию. Длительность: различная
Инсомния, связанная с приемом лекарственных препаратов	Развивается вследствие неадекватного (по дозировке или по длительности) приема лекарственных препаратов (чаще всего снотворных). Длительность: различная
Инсомния при болезнях внутренних органов	Причиной инсомнии является соматическое или неврологическое заболевание, совпадающее по времени с

	нарушением сна. Длительность: различная
Детская поведенческая инсомния	Расстройство сна обусловлено формированием определенных связанных с засыпанием условий или привычек, при отсутствии которых развивается инсомния. Длительность: различная

- [32].

Хроническая инсомния: симптомы проявляются как минимум три раза в неделю в течение трех месяцев или дольше. По причинам возникновения: Первичная инсомния: нарушение сна, не связанное с другими медицинскими или психиатрическими состояниями - [48].

Вторичная (симптоматическая) инсомния: нарушение сна является симптомом или последствием другого заболевания или принимаемых лекарств.

По клиническим проявлениям: Засыпательная инсомния: трудности с засыпанием.

Срединная инсомния: проблемы с поддержанием сна, частые пробуждения в течение ночи.

Терминальная инсомния: ранние утренние пробуждения и невозможность заснуть снова.

По степени выраженности: Легкая: нарушения сна 1-2 раза в неделю. Умеренная: нарушения сна 3-4 раза в неделю. Тяжелая: нарушения сна 5 и более раз в неделю.

Инсомния может иметь множество причин, включая психологический стресс, нарушения ритма сна-бодрствования, некоторые заболевания и лекарства. Понимание и правильная классификация инсомнии помогают в выборе методов лечения и коррекции нарушений сна.

В основе нарушений обучения, памяти и внимания при недостатке сна лежат следующие изменения состава нейромодуляторов и внутриклеточных процессов, влияющих на синаптическую пластичность и функционирование гиппокампальной формации, а также цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора – [90].

Во-первых, уменьшаются концентрация  $Ca^{2+}$  и экспрессия NMDA-рецепторов, что препятствует потенциации эффективности синаптической передачи в коре и гиппокампе.

Во-вторых, снижается концентрация орексина, что также ухудшает условия для потенциации и ослабляет передачу возбуждения в трисинаптическом пути через гиппокамп. При этом ухудшается формирование нейронных отображений ассоциаций «объект—место».

В-третьих, уменьшается концентрация дофамина, но увеличивается уровень аденозина и число A1-рецепторов в стриатуме, что ухудшает функционирование цепей кора—базальные ганглии—таламус—кора. Вследствие этого ослабляется произвольное и непроизвольное внимание, ухудшается обработка сенсорной информации и нарушаются двигательные реакции. Уменьшается также возбуждение нейронов в цепях подкрепления, что ослабляет мотивационную значимость стимулов – [47].

Инсомния может снижать способность человека запоминать новую информацию. Это связано с тем, что во время сна происходит консолидация памяти, и нарушение сна может мешать этому процессу.

Недостаток сна может затруднить извлечение информации из долгосрочной памяти, делая процесс вспоминания менее эффективным – [96].

Нарушения сна могут влиять на способность человека учиться новым навыкам или выполнению рутинных задач – [56].

Люди с инсомнией часто жалуются на проблемы с концентрацией в течение дня. Увеличение реакции на отвлекающие факторы: Недостаток сна может сделать человека более чувствительным к внешним раздражителям, что затрудняет сосредоточение на конкретной задаче. Замедление когнитивных процессов может привести к более медленной реакции на стимулы.

Недостаток сна может снизить способность человека усваивать новые знания и навыки. Даже если информация была усвоена, инсомния может затруднить ее применение в практической деятельности. Усталость и снижение настроения, связанные с инсомнией, могут уменьшить интерес и мотивацию к учебе. В целом, инсомния может серьезно повлиять на когнитивные функции человека, что, в свою очередь, может сказаться на его академической и профессиональной деятельности, а также на качестве жизни в целом [39].

Недостаток сна может активировать амигдалу — область мозга, ответственную за эмоциональные реакции, особенно страх и тревогу – [23; 72]. Постоянное чувство тревоги может привести к снижению качества жизни, проблемам в социальной адаптации и профессиональной деятельности – [95].

Метаанализ показал, что нарушения сна являются фактором риска развития ментальных заболеваний, депрессий – [82; 81].

Накопленные результаты научных исследований подтверждают связь между нарушениями сна и нарушениями, и плохим состоянием мозга, начиная от инсульта и заканчивая деменцией – [79; 78].

Нарушение сна может влиять на уровень нейротрансмиттеров в мозге, таких как серотонин, что может способствовать развитию депрессии – [87]. Депрессивные состояния могут привести к снижению мотивации, социальной изоляции и даже суицидальным мыслям. Недостаток сна может влиять на регуляцию эмоций, делая человека менее способным справляться со стрессом и отрицательными

эмоциями. Частые колебания настроения могут затруднить общение с окружающими, привести к конфликтам в личной и профессиональной жизни. Инсомния не только приводит к физической усталости, но и может серьезно повлиять на эмоциональное состояние человека – [93].

Нарушения сна способствуют уменьшению тормозного влияния префронтальной коры на амигдалу, приводящее к преобладанию влияния эмоционального компонента на поведение – [42; 94].

Усталость и снижение концентрации из-за инсомнии могут затруднить выполнение задач, требующих умственных усилий – [50; 99]. Снижение мотивации может привести к ухудшению академической успеваемости, потере рабочего места или карьерному застою.

Инсомния может нарушить регуляцию мелатонина, гормона, который регулирует цикл сна-бодрствования. Нарушение этого ритма может привести к дневной сонливости, усталости, снижению работоспособности и концентрации в течение дня. Нарушение циркадных ритмов может влиять на многие аспекты физиологии, включая аппетит, обмен веществ, настроение и иммунную функцию – [94].

Инсомния может вызвать увеличение выработки кортизола, гормона стресса, особенно утром. Постоянно повышенный уровень кортизола может привести к ряду проблем со здоровьем, включая ожирение, диабет, гипертонию и ослабление иммунной системы. Мелатонин регулирует цикл сна-бодрствования. Инсомния может нарушить его выработку, особенно вечером.

Низкий уровень мелатонина может привести к проблемам со сном, депрессии и другим нарушениям. Другие гормональные изменения:

Нормальный сон способствует выработке гормонов роста, которые важны для роста тканей, регенерации клеток и ремонта тканей. Инсомния может снизить их уровень.

Недостаток сна может сделать организм менее чувствительным к инсулину, что увеличивает риск развития сахарного диабета. Лептин и грелин: Эти гормоны регулируют аппетит и чувство сытости. Инсомния может нарушить их баланс, что может привести к избыточному весу или ожирению. Инсомния может серьезно влиять на гормональный баланс организма, что, в свою очередь, может привести к множеству проблем со здоровьем.

Недостаток сна может снижать активность иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и натуральные киллеры, что делает организм менее способным сопротивляться инфекциям – [54; 41]. Сниженный иммунитет может увеличить риск развития различных инфекционных заболеваний, от простуды до более серьезных состояний. Инсомния может нарушить производство протеинов цитокинов, которые играют ключевую роль в регуляции иммунной системы и воспалительных процессов – [40]. Постоянное снижение иммунитета может способствовать развитию или обострению хронических заболеваний.

Недостаток сна может усиливать воспалительные процессы в организме, что увеличивает риск развития заболеваний сердца, диабета и других состояний. Инсомния может иметь серьезные последствия для иммунной системы, увеличивая риск инфекционных заболеваний и воспалительных процессов.

Инсомния является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – [4; 84].

Благодаря обширным популяционным исследованиям (более 3000 пациентов) получены данные, которые свидетельствуют, что сокращение продолжительности сна (менее 6 часов) ассоциировано с повышенным риском гипертонии, особенно среди женщин, по сравнению с мужчинами, и сильнее у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе – [4; 86]. Нарушение циркадной структуры регуляции сердечного ритма при нарушениях сна связано с

развитием истощения симпатического и парасимпатического звеньев регуляции, приводящего к неадекватному вегетативному обеспечению хронотропной функции сердца в различные фазы суточной активности организма – [12; 30].

Состояние хронического стресса и недосыпание запускают механизмы, напрямую ведущие к возникновению инсулинорезистентности и увеличению массы тела – [19].

Сокращение длительности сна, инсомнии являются фактором риска прогрессирования как сахарного диабета, так и сердечной недостаточности с последующим более быстрым наступлением летального исхода – [77; 11; 18].

Некоторые симптомы бессонницы, особенно трудности с началом сна связаны с умеренно более высоким риском смертности от всех причин – [88].

Недостаток сна может привести к нарушению регуляции нервной системы, что, в свою очередь, может вызвать увеличение артериального давления. Постоянное повышение давления увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Инсомния может усиливать воспалительные процессы в организме, что является одним из факторов риска развития сердечных заболеваний – [2]. Систематический обзор статей показал, что бессонница и сон  $\leq 5$  час сна тесно связаны с увеличением заболеваемости инфарктом миокарда – [73].

Также недостаток сна может привести к нарушению обмена веществ, включая уровень холестерина. Увеличивается риск развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и других заболеваний. Инсомния может вызвать аритмии или другие нарушения ритма сердца – [29]. Недостаток сна может способствовать образованию атеросклеротических бляшек в сосудах, увеличивая риск инфаркта и инсульта. Недостаток сна,

особенно при сопутствующем синдроме обструктивного апноэ сна, может привести к снижению уровня кислорода в крови, что негативно влияет на работу сердца.

Ученые из Великобритании определили, что здоровый сон в значительной степени связан со сниженным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза сосудов сердца, заболеваний коронарных артерий, заболеваний периферических артерий и сердечной недостаточности в популяции диабета – [83].

Многие эпидемиологические исследования выявили связь короткой продолжительности (дефицита) сна с избыточной массой тела и ожирением – [71; 1].

Риск развития гипертонии в 1,41 раза, гипергликемии в 1,29 раза, гиперлипидемии и ожирения в 1,31 раза выше при метаболическом синдроме, при наличии инсомнии чем у людей, у которых нет нарушения сна – [102].

Инсомнии среди беременных повышают риск развития гестационного диабета – [103].

Риск развития диабета, связанного с нарушениями сна, сопоставим с риском традиционных факторов риска – [69].

Известно несколько патофизиологических путей, по которым дефицит сна способствует избыточной массе тела и ожирению. Это биологические - изменение уровней гормонов, регулирующих аппетит (лептина и грелина), повышение симпатической активности, снижение потребления глюкозы мозгом, увеличение уровня вечернего кортизола и поведенческие - увеличение потребления высококалорийной пищи, в течение дня в виде перекусов, употребление алкоголя, снижение затрат энергии и физической активности – [1].

Здоровый сон обратно пропорционален развитию хронических заболеваний печени, а у людей с более высоким генетическим риском

ком с большей вероятностью развивались хронические заболеваний печени при инсомниях – [101; 98].

Современный ритм жизни, особенно в академической среде, ставит перед студентами множество вызовов, среди которых высокая учебная нагрузка, стресс и необходимость совмещения учебы с другими обязанностями [49; 61]. В условиях современного образовательного процесса студенты медицинских вузов особенно подвержены риску развития различных проблем со здоровьем, включая бессонницу и хроническую усталость. Бессонница и хроническая усталость могут привести к снижению когнитивных функций, ухудшению памяти, концентрации внимания и другим психологическим проблемам, что, в свою очередь, негативно сказывается на академической успеваемости студентов - [89; 63; 14]. Кроме того, длительное недосыпание может стать причиной различных заболеваний и ухудшения общего состояния здоровья. Исследование воздействия бессонницы и хронической усталости на студентов медицинских вузов в условиях современного образовательного процесса является крайне актуальным – [62]. Существует проблема высокой распространенности астении и тревоги у студентов-медиков, выявлено, что частота астении среди студентов медицинских ВУЗов составляет 85%, а тревоги - 43% - [8].

Недостаток сна может снизить мотивацию студентов к учебе. Они могут чувствовать себя уставшими, раздраженными или депрессивными, что может привести к пропуску занятий или отсрочке выполнения заданий. Студенты, страдающие от недосыпания, могут стать менее коммуникабельными и кооперативными в групповых заданиях, что может сказаться на общем результате работы группы – [64]. Помимо когнитивных последствий, недосыпание может привести к ряду проблем со здоровьем, таких как ослабление иммунной системы, увеличение риска развития хронических

заболеваний и даже ухудшение психического здоровья. Эти проблемы могут дополнительно воздействовать на академическую деятельность студентов – [89; 80].

Современный образовательный процесс в медицинских вузах предъявляет высокие требования к студентам, в особенности медицинских ВУЗов что может способствовать развитию хронической усталости – [58; 59]. Медицинское образование, требует освоения большого объема информации, включая сложные теоретические знания и практические навыки. Клинические практики, ночные дежурства и работа в больницах требуют много времени и энергии. Столкновение со страданиями и болезнями пациентов, а также ответственность за их здоровье, может вызывать стресс и эмоциональное истощение. Из-за плотного расписания у студентов мало времени на отдых, релаксацию и восстановление сил – [10; 74; 13; 9]. Многие студенты медицинских вузов также работают, чтобы обеспечить себя материально, что увеличивает уровень усталости. Ожидания родителей, преподавателей и общества могут создавать дополнительное давление на студентов, чтобы они соответствовали стандартам и достигали высоких результатов – [65]. Из-за загруженности учебной работой студенты могут проводить много времени в сидячем положении, что может способствовать усталости и общему недомоганию. Поздние занятия, ночные дежурства и учебные задания могут нарушать режим сна студентов. Страх перед экзаменами, конкуренция с одногруппниками и тревога о будущей карьере также могут влиять на уровень усталости – [92; 100; 45; 31]. Все эти факторы, действуя совместно, могут привести к развитию хронической усталости среди студентов медицинских вузов. У студентов медиков 1- 2 курсов до 40% встречается утомляемость – [25].

Хроническая усталость — это состояние продолжительной и выраженной усталости, которая не проходит после отдыха и не связана с интенсивной физической или умственной деятельностью. Эта усталость может существенно снижать способность человека к выполнению повседневных задач и ухудшать качество его жизни - [51].

Медицинское образование требует глубокого изучения большого объема информации, включая анатомию, физиологию, патологию и многие другие дисциплины.

Студенты медицинских вузов проводят много времени на клинических базах, где они получают практические навыки под руководством опытных врачей. Интенсивная учебная и практическая нагрузка может привести к усталости, что, в свою очередь, может снизить способность студента к критическому мышлению и принятию решений – [53]. Усталость и снижение концентрации увеличивают риск допущения ошибок в диагностике, лечении и выполнении медицинских процедур. Усталость может снизить координацию движений и точность выполнения медицинских манипуляций. Усталые студенты или врачи могут пропустить важные симптомы или неправильно интерпретировать результаты исследований – [60]. Неправильный выбор лекарств, дозировка или метод лечения может привести к нежелательным последствиям для пациента. Усталость может привести к невнимательности при выполнении процедур, что увеличивает риск осложнений. Медицинское образование и практика требуют высокой концентрации внимания и постоянного совершенствования навыков. Однако усталость и стресс могут снизить эффективность обучения и увеличить риск профессиональных ошибок - [28].

Хроническая усталость может привести к снижению внимания, концентрации, памяти и способности к обучению. Усталость может

вызвать повышенную тревожность, депрессивные состояния и лабильность настроения – [46]. Усталые студенты могут испытывать отсутствие интереса к учебе и практической деятельности. Хроническая усталость может привести к нарушениям сна, таким как бессонница или гиперсомния. Усталость может ослабить иммунную систему, делая организм более уязвимым для инфекций. Хроническая усталость может вызвать повышенное давление, аритмии и другие нарушения.

Определена статистически достоверная связь между академической прокрастинацией и с тревожностью, фрустрация, агрессивность, ригидностью, инсомнией с одной стороны и с успеваемостью студентов медиков – [6; 85; 3; 17; 75; 35; 34].

Усталость может снизить способность студента к анализу, критическому мышлению и выполнению заданий. Усталые студенты могут стать менее социальными, что может привести к изоляции и проблемам в отношениях с коллегами и преподавателями. В будущем, в профессиональной деятельности, усталость может привести к ошибкам в диагностике и лечении пациентов.

На старших курсах студенты медики больше склонны к нарушению дневного функционирования вследствие недостаточной продолжительности сна и других его нарушений. На младших курсах чаще прибегают к применению снотворных препаратов для коррекции нарушений сна – [36; 27; 55; 70; 91; 76; 21; 26].

Выявлено прямое действие личностной тревожности на пробуждение, засыпание, длительность и удовлетворенность качеством сна, влияние хронического нарушения сна на износ организма, проявление повышенного нервного возбуждения и развитие тревожных расстройств – [5; 52; 66; 43; 22; 67]. В основе инсомнии у студентов лежат преимущественно стрессы, связанными с учёбой (юноши - 90,7%, девушки - 69,7%) и микросоциальными отношениями: со

сверстниками (юноши - 16%, девушки - 28,6%;  $P < 0,05$ ), в семье (юноши - 12%, девушки - 15,1%), с преподавателями (юноши - 14,7%, девушки - 10,1%) – [24].

Нарушения сна встречаются у студентов от 6 до 30% - [68; 97; 33; 44; 38]. У студентов медиков женского пола более выраженная бессонница и нарушения качества сна, чем у мужского – [20].

### **Заключение:**

Инсомния или бессонница стала актуальной проблемой среди студентов медицинских специальностей. Из-за высокой учебной нагрузки, стресса и ответственности, связанной с будущей профессией, многие студенты сталкиваются с нарушениями сна. Это не только ухудшает качество их жизни, но и может негативно сказаться на их академической и профессиональной деятельности.

Для эффективного решения проблемы инсомнии у студентов-медиков требуется комплексный подход. Это включает в себя психотерапию, коррекцию образа жизни, а также внедрение программ профилактики на уровне учебных заведений. Глубокое исследование психофизиологического статуса студентов позволит лучше понять механизмы развития инсомнии у молодых людей, обучающихся в медицинских вузах. Это даст возможность разработать целевые рекомендации для учебных заведений по созданию условий, способствующих нормализации сна у студентов. На основе проведенных исследований можно выработать рекомендации для учебных заведений по оптимизации учебного процесса, учету биоритмов студентов, внедрению программ релаксации и профилактики стресса. Для студентов такие рекомендации могут включать советы по регулированию режима дня, питанию, физической активности и методам релаксации. В итоге, решение проблемы инсомнии у студентов-медиков позволит повысить их уровень

обучения, улучшить качество жизни и подготовить квалифицированных специалистов для работы в медицинской сфере.

### Список литературы:

1. Агальцов М.В., Арутюнян Г.Г., Драпкина О.М. Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 1-1. С. 10-15. – EDN FRFOGP.
2. Агальцов М.В., Орлова А.А., Драпкина О.М. Продолжительность сна и возможный сердечно-сосудистый риск // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, № 7. – С. 94-99. – DOI 10.17116/profmed20222507194. – EDN XSDJAR.
3. Ажгихин М.С., Мясникова Д.И., Попова Н.М., Чураков А.Н. Влияние гигиены сна на успеваемость студентов // Modern Science. 2021. № 12-2., С. 13-17. – EDN DALXNZ.
4. Акарачкова Е.С., Громова О.А., Котова О.В. Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Лечащий врач. 2016. № 5. С. 12-12.
5. Алтамирова Л.В., Даричева А.В., Исмагулова К.С. и др. Влияние уровня тревожности на качество сна среди студентов Волгоградских вузов // Colloquium-Journal. – 2020. № 17-2(69). С. 4-8. DOI 10.24411/2520-6990-2020-11993. – EDN VKPTJU.
6. Арабзода С.Н., Халимова Ф.Т. Сравнительная характеристика умственной работоспособности и успеваемости студентов / Агаджаньяновские чтения - материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Российский университет дружбы народов. Москва, 2018, 28-29
7. Атлас по нормальной физиологии \ Под ред. Н.А. Агаджаняна. М. Высшая школа, 1987. – 351 с.
8. Баева Д.О., Дмитриева М.М., Славгородская М.С., Дмитриев М.Н. Соотношение встречаемости астении и тревоги у студентов-медиков // Главный врач Юга России. 2023. № 5(91). С. 40-43. – EDN RFVTNJ.
9. Бахметьева А.Д., Джулай Т.Е., Джулай Г.С., Неведомский А.Н. Сравнительная характеристика проявлений инсомнии у студентов тверских вузов // Молодежный инновационный вестник. 2023. Т. 12, № 1. С. 20-21. – EDN CYUEME.
10. Бивалькевич В.А., Белодурина А.Д., Авилов О.В. Оценка влияния внеучебной деятельности на показатели сна студентов-медиков Южно-Уральского государственного медицинского университета // Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей VI

Международной научно-практической конференции, Пенза, 10 января 2019 года. – Пенза: 2019. – С. 301-304. – EDN YTMKRV.

11. Волкова Н.И., Джериева И.С., Пляшкевич М.В. и др. Взаимосвязь длительности сна и кардиометаболических показателей пациентов с сахарным диабетом // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 54-58. – DOI 10.21886/2712-8156-2020-1-2-54-58. – EDN NABYVL.

12. Воронин И.М., Кириллова И.А. Влияние 24-часовой депривации сна на регуляцию сердечного ритма у медсестер // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 83-86. – EDN IJUKHF.

13. Воронцова Е.Г., Малахаева С.К. Анализ результатов исследования психологического здоровья студентов психологов и студентов медиков // Национальное здоровье. – 2023. – № 2. – С. 28-30. – DOI 10.34853/NZ.2023.75.18.001. – EDN CDRZWJ.

14. Голенков А.В., Николаев Е.Е. Проблемы психического здоровья у студентов-медиков в мире // Медицинская сестра. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 16-22. – DOI 10.29296/25879979-2023-03-03. – EDN MCFACE.

15. Гольская А.И., Мирзоева Р.К., Черник О.В. и др. Нарушение сна и основные причины возникновения инсомнии // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 4-2(106). – С. 108-112. – DOI 10.23670/IRJ.2021.106.4.046. – EDN ITBVCA.

16. Гордеев К.С., Ермолаева Е.Л., Жидков А.А. [и др.] Физиология сна и его влияние на работу мозга человека // Современные научные исследования и инновации. – 2018. – № 12(92). – С. 3. – EDN VPUZYU.

17. Григорова Л.И., Меньшова А.В., Черкасова Ю.Б., Килигова Ю.С. Особенности физиологических показателей здоровья студентов в условиях тотальной депривации сна // Заметки ученого. – 2021. – № 9-1. – С. 94-98. – EDN LICJIK.

18. Джериева И.С., Бровкина С.С., Комурджянц М.С. и др. Депривация сна как фактор риска развития сахарного диабета и сердечной недостаточности // Главный врач Юга России. – 2022. – № 4(85). – С. 58-60. – EDN NXEPQB.

19. Драпкина О.М., Сидорина Ю.О., Ивашкин В.Т. Роль продолжительности сна в развитии метаболического синдрома // Российские медицинские вести. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 17-23. – EDN RXCDLD.

20. Ефремова У.С., Кирилова Е.В., Юлдашев В.Л. Исследование качества сна у обучающихся младших курсов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 20-23. – EDN GTFFNJ.

21. Жаныбаева С.М., Островская И.В. Изучение различий нарушений сна у студентов младших и старших курсов медицинского института // Медицинская сестра. – 2023. – Т. 25, № 8. – С. 19-22. – DOI 10.29296/25879979-2023-08-04. – EDN BAXEDM.

22. Закирова Л.Б. Влияние сна на психическое здоровье человека // Психология психических состояний: сборник материалов XVII Всероссийской научно-практической конференции для студентов, магистрантов, аспирантов, молодых ученых и преподавателей вузов, Казань, 16–17 февраля 2023 года. – Казань 2023. – С. 130-132. – EDN LWKRWX.

23. Золотухина А.Ю., Кириллова И.А., Козачук И.В. Изменение психофизиологических и вегетативных показателей в условиях депривации сна // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 2300-2307. – DOI 10.20310/1810-0198-2016-21-6-2300-2307. – EDN XCCPGL.

24. Зотова Е.П. Нарушения сна у студентов // Девиантология. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 37-43. – EDN YTUARN.

25. Зюкина Д.М., Фролов В.К. Утомление и переутомление у студентов-медиков начальных курсов - причины и профилактика // Современные стратегии развития общества, науки и образования: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции, Москва, 30 ноября 2023 года. – Москва: 2023. – С. 207-210. – EDN VVBEKI.

26. Калашникова Т.П., Польшгалова Н.Л., Ярошенко А.А. и др. Особенности организации сна у студентов высших учебных заведений Г. Перми // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 1. – С. 16-26. – DOI 10.17816/pmj40116-26. – EDN UAQGNN.

27. Карпова А.Д., Джулай Т.Е. Инсомния у студентов медицинского университета // Неделя науки – 2019, Ставрополь, 27–29 ноября 2019 года. – Ставрополь: 2019. – С. 499-500. – EDN GZEUQW.

28. Кашина Ю.В., Покровский В.М., Чередник И.Л., Бурлуцкая А.В. Комплексная оценка адаптации студентов к процессу обучения в вузе // Человек. Спорт. Медицина. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 73-79. – DOI 10.14529/hsm230110. – EDN GFGUCJ.

29. Кириллова И.А. Влияние интенсивного света на волновую структуру сердечного ритма в условиях 24-часовой депривации сна // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 42-45. – EDN GNYHYP.

30. Кириллова И.А. Изменение циркадной организации регуляции сердечного ритма в условиях хронического недостатка сна // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 295-299. – EDN NTJLRF.

31. Кононов А.Н., Новикова А.С. Особенности переживания и совладания с экзаменационным стрессом студентов психологического и медицинского направлений обучения // Научный результат. Педагогика и психология образования. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 129-145. – DOI 10.18413/2313-8971-2023-9-2-0-10. – EDN OFNQWR.

32. Корабельникова Е.А., Данилов А.Б. Применение препаратов лекарственных трав для лечения инсомнии // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 19(394). – С. 11-18. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-11-18. – EDN VKDYIU.

33. Крапивин С., Крапивина А.С., Хуморова А.Д., Говорливых А.С. Оценка качества сна у студентов медицинского университета очной формы обучения // Всероссийский научный форум студентов и учащихся - 2022: Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции, Петрозаводск, 22 ноября 2022 года. – Петрозаводск: 2022. – С. 89-93. – EDN YWLAGI.

34. Лукьянова В.А. Сравнение показателей стресс-реактивности, успеваемости, качества сна и абиологических привычек у студентов лечебного и педиатрического факультетов // Молодой ученый. – 2023. – № 20(467). – С. 360-362. – EDN DJXUCH.

35. Ляпина С.С., Барина О.Г. Взаимосвязь академической прокрастинации, психических состояний и успеваемости студентов-медиков // Scientist (Russia). – 2022. – № 1(19). – С. 43-47. – EDN VWIGTU.

36. Манинцева Ю.С., Лемзина А.Е., Лахова А.Н., Львов Н.И. Расстройства сна у студентов в разные периоды обучения // Научный форум: Медицина, биология и химия: Сборник статей по материалам XIII международной научно-практической конференции. Том 5 (13): Общество с ограниченной ответственностью "Международный центр науки и образования", 2018. – С. 40-45. – EDN UQIHGZ.

37. Новикова Ю.Л., Аулова О.Ю., Быковская Е.С. Физиология сна и его влияние на психоэмоциональное состояние студентов // Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки. – 2023. – № 2(50). – С. 46-59. – DOI 10.25688/2076-9091.2023.50.2.04. – EDN OALLCN.

38. Новоженин Н.А., Пунгина Е.В., Шереметьева А.И. и др. Особенности инсомнии (нарушений сна) у лиц молодого возраста // Modern Science. – 2022. – № 3-2. – С. 228-232. – EDN CUDMXQ.

39. Панова А.О., Емельянова С.Д. Корреляция между уровнями депривации сна и тревожности // Научный аспект. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 1652-1659. – EDN QAQHBU.

40. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Сон и контроль висцеральных функций // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, № 4. – С. 374-387. – EDN NUWQWB.

41. Полуэктов М.Г. Сон и иммунитет // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Spetsvypuski. – 2020. – Т. 120. – № 9-2. – С. 6-12.

42. Полуэктов М.Г., Нарбут А.М. Сон и социальный интеллект: теоретические и практические аспекты // Поведенческая неврология. – 2023. – № 1. – С. 20-26. – DOI 10.46393/27129675\_2023\_1\_20. – EDN IQYUMY.

43. Помыткина Т.Е., Кабанова С.В., Кинтикова И.А. Взаимосвязь тревожности и расстройств сна среди студентов медицинского вуза // Psychology, Sports science and Medicine (Психология. Спорт. Здравоохранение): Сборник статей LXXI International scientific conference, Санкт-Петербург, 30 октября 2023 года. – Санкт-Петербург: 2023. – С. 7-8. – EDN DXETFC.

44. Пчелина П.В., Сурсаев В.А., Полуэктов М.Г. Информационная перегрузка и нарушения сна // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 11. – С. 54-60. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-11-54-60. – EDN OUIWQH.

45. Ракитова А.В., Ханина Е.Е., Чагина Е.А. Этиологические аспекты распространённости первичных головных болей: на примере студентов ТГМУ // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 1. – С. 24-27. – EDN LWPWQH.

46. Свиридкин П.А., Комиссарова О.В., Хатуаев Р.О., Губина О.И. Уровень тревоги, стресса и депрессии у студентов-медиков // Агаджанянские чтения = Aghajanian readings: материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 25–27 мая 2023 года / Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2023. – С. 384-387. – EDN LZIQFS.

47. Силькис И.Г. Возможные механизмы ухудшения обучения, памяти и внимания вследствие депривации сна // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 10. – С. 1200-1212. – EDN PFCYZD.

48. Суботялов М.А. Развитие представлений об инсомнии // Человеческий капитал. – 2023. – № 9(177). – С. 144-152. – DOI 10.25629/HC.2023.09.16. – EDN KBHOKE.

49. Тлеукенов Т.С., Чистяков Д.Н. Опрос студентов-медиков Медицинского университета Караганды на определение групп стрессовых факторов // Студенческий. – 2022. – № 15-2(185). – С. 16-19. – EDN JJBQNJ.

50. Толстой В.А., Масюк Д.М., Савилина Е.О. Влияние депривации сна на некоторые функциональные показатели организма человека // Естественные и математические науки в современном мире. – 2014. – № 22. – С. 38-43. – EDN SMGRTR.

51. Хазимухаметов И.Т., Шамсутдинов Ш.А. Физическая работоспособность студентов в период обучения // Теория и практика современной науки. – 2023. – № 1(91). – С. 166-169. – EDN QHXERW.

52. Халимова Ф.Т., Шукуров Ф.А., Арабзода С.Н. Сравнительная характеристика различных форм агрессии с тревожностью, корреляционными ритмограммами и функциональным состоянием организма // Вестник Академии Медицинских Наук Таджикистана 2020, 10, 2(34), 196-201.

53. Халимова Ф.Т., Шукуров Ф.А., Арабзода С.Н. Формы, уровни и профиль агрессии у студентов в сравнении с их успеваемостью // Вестник Академии Медицинских Наук Таджикистана 2020, 10, 2(34), 182-187

54. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Влияние нарушений сна на здоровье и возможности их коррекции // Медицинский совет. 2018. – №. 18. – С. 30-33.

55. Черных Н.Ю., Скребнева А.В., Мелихова Е.П., Васильева М.В. Распространенность нарушений сна среди студентов-медиков // Российский вестник гигиены. – 2021. – № 3. – С. 23-27. – DOI 10.24075/rbh.2021.018. – EDN FZNYEV.

56. Чернышев М.В., Гузеев М.А., Екимова И.В. Влияние острого и хронического недосыпания на рабочую и долговременную память у крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 11. – С. 1635-1649. – DOI 10.31857/S0869813923110031. – EDN HGZTDH.

57. Шукуров Ф.А. Физиология Человека. Душанбе, 2009, 320 с.

58. Шукуров Ф.А., Меликова Н.Х., Халимова Ф.Т. Роль тревожности, типов восприятия и способов реагирования в конфликтной ситуации в формировании взаимоотношений студентов в академических группах / Эколого-физиологические проблемы адаптации - материалы XVIII Всероссийского симпозиума с международным участием. Российский университет дружбы народов. 2019, 255-256

59. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т. Психоэмоциональные признаки стресса студентов в процессе обучения // Биология и интегративная медицина 2021, 6(53), 460-466.

60. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т. Уровни здоровья у студентов при эмоциональном стрессе // Биология и интегративная медицина 2021, 6(53), 467-471.

61. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Арабзода С.Н. Сравнительная характеристика показателей умственной работоспособности и успеваемости студентов // Биология и интегративная медицина 2020, 3(43), 188-201.

62. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Арабзода С.Н. Степень тревожности и эмоциональной лабильности у студентов в процессе их обучения // Биология и интегративная медицина 2020, 3(43), 202.

63. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Меликова Н.Х., Арабзода С.Н. Уровень тревожности в прогнозировании мотивационной деятельности студентов и академических групп // Биология и интегративная медицина 2020, 4(44), 116-130.

64. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Миркосимова М. Сравнительная характеристика адекватности самооценки, тревожности и типов ВНД у студентов / Агаджаньяновские чтения - материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Российский университет дружбы народов. Москва, 2020, 254-256

65. Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т., Султоналиев А.Х. Оценка и прогнозирование адаптационных возможностей студентов к эмоциональному стрессу / Агаджаньяновские чтения - материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Российский университет дружбы народов. Москва, 2020, 256-257.

66. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Тревожные расстройства и нарушения сна // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 11. – С. 108-113. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113. – EDN UEZOPO.

67. Эттеева С.Х., Хашукоева И.З. Взаимосвязь качества сна и депрессии среди студентов-медиков // Актуальные вопросы медицины: Материалы 53-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Нальчик, 26 мая 2023 года / Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. – Нальчик: 2023. – С. 245-249. – EDN FGYQZW.

68. Якимова А.А., Филиппова Е.С., Дмитриева А.В. Оценка нарушения сна у студентов медицинского факультета // Сборник научных трудов молодых ученых и специалистов: Сборник статей. В 2-х частях. Том Часть I. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2021. – С. 423-427. – EDN XZEODU.

69. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. // Sleep Med. Rev. 2016 Dec; 30: 11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.

70. Buboltz W.C., Brown F., Soper B. Sleep habits and patterns of college students: a preliminary study. // Journal of American College Health 2021, 50(3), 131-135.

71. Chan W.S., Levsen M.P., McCrae C.S. A meta-analysis of associations between obesity and insomnia diagnosis and symptoms.

//Sleep Med. Rev. 2018 Aug; 40: 170-182. doi: 10.1016/j.smr.2017.12.004.

72. Cox R.C., Olatunji B.O. Sleep in the anxiety-related disorders: A meta-analysis of subjective and objective research. //Sleep Med. Rev. 2020 Jun; 51: 101282. doi: 10.1016/j.smr.2020.101282.

73. Dean Y.E., Shebl M.A., Rouzan S.S., Bamousa B.A.A., Talat N.E., Ansari S.A., Tanas Y., Aslam M., Gebril S., Sbitli T., Eweis R., Shahid R., Salem A., Abdelaziz H.A., Shah J., Hasan W., Hakim D., Aiash H. Association between insomnia and the incidence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. //Clin. Cardiol. 2023 Apr; 46(4): 376-385. doi: 10.1002/clc.23984.

74. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. //Academic Medicine 2022, 81(4), 354-373.

75. Firth-Cozens J. Interventions to improve physicians' well-being and patient care. //Social Science & Medicine 2021, 52(2), 215-222.

76. Gardani M., Bradford D.R.R., Russell K., Allan S., Beattie L., Ellis J.G., Akram U. A systematic review and meta-analysis of poor sleep, insomnia symptoms and stress in undergraduate students. //Sleep Med. Rev. 2022 Feb; 61: 101565. doi: 10.1016/j.smr.2021.101565.

77. Ge L., Guyatt G., Tian J., Pan B., Chang Y., Chen Y., Li H., Zhang J., Li Y., Ling J., Yang K. Insomnia and risk of mortality from all-cause, cardiovascular disease, and cancer: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. //Sleep Med. Rev. 2019 Dec; 48: 101215. doi: 10.1016/j.smr.2019.101215.

78. Gottesman R.F., Lutsey P.L., Benveniste H., Brown D.L., Full K.M., Lee J.M., Osorio R.S., Pase M.P., Redeker N.S., Redline S., Spira A.P.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. Impact of Sleep Disorders and Disturbed Sleep on Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. //Stroke. 2024 Jan 18. doi: 10.1161/STR.0000000000000453.

79. He Q., Zhang P., Li G., Dai H., Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. //Eur. J. Prev. Cardiol. 2017 Jul; 24(10): 1071-1082. doi: 10.1177/2047487317702043.

80. Hershner S.D., Chervin R.D. Causes and consequences of sleepiness among college students. //Nature and Science of Sleep 2021, 6, 73.

81. Hertenstein E., Benz F., Schneider C.L., Baglioni C. Insomnia-A risk factor for mental disorders. //J. Sleep. Res. 2023 Dec; 32(6): e13930. doi: 10.1111/jsr.13930.

82. Hertenstein E., Feige B., Gmeiner T., Kienzler C., Spiegelhalder K., Johann A., Jansson-Fröjmark M., Palagini L., Rücker G., Riemann D., Baglioni C. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. //Sleep Med. Rev. 2019 Feb; 43: 96-105. doi: 10.1016/j.smr.2018.10.006.

83. Hu J., Wang X., Cheng L., Dang K., Ming Z., Tao X., Xu X., Sarker S.K., Li Y. Sleep patterns and risks of incident cardiovascular disease and mortality among people with type 2 diabetes: a prospective study of the UK Biobank. //Diabetol. Metab. Syndr. 2024 Jan 11; 16(1): 15. doi: 10.1186/s13098-024-01261-8.

84. Johnson K.A., Gordon C.J., Chapman J.L., Hoyos C.M., Marshall N.S., Miller C.B., Grunstein R.R. The association of insomnia disorder characterised by objective short sleep duration with hypertension, diabetes and body mass index: A systematic review and meta-analysis. //Sleep Med Rev. 2021 Oct; 59: 101456. doi: 10.1016/j.smr.2021.101456.

85. Khaksarian M., Behzadifar M., Behzadifar M., Jahanpanah F., Guglielmi O., Garbarino S., Lanteri P., Re T.S., Zerbetto R., Briegas J.J.M., Riccò M., Bragazzi N.L. Sleep Disturbances Rate among Medical and Allied Health Professions Students in Iran: Implications from a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. //Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020 Feb 5; 17(3): 1011. doi: 10.3390/ijerph17031011.

86. Li L., Gan Y., Zhou X., Jiang H., Zhao Y., Tian Q., He Y., Liu Q., Mei Q., Wu C., Lu Z. Insomnia and the risk of hypertension: A meta-analysis of prospective cohort studies. //Sleep Med. Rev. 2021 Apr; 56: 101403. doi: 10.1016/j.smr.2020.101403.

87. Li L., Wu C., Gan Y., Qu X., Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. //BMC Psychiatry. 2016 Nov 5; 16(1): 375. doi: 10.1186/s12888-016-1075-3.

88. Li Y., Zhang X., Winkelmann J.W., Redline S., Hu F.B., Stampfer M., Ma J., Gao X. Association between insomnia symptoms and mortality: a prospective study of U.S. men. //Circulation. 2014 Feb 18; 129(7): 737-746. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004500.

89. Lund H.G., Reider B.D., Whiting A.B., Prichard J.R. Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students. //Journal of Adolescent Health 2020, 46(2), 124-132.

90. Morin C.M., Benca R. Chronic insomnia. //The Lancet 2019, 379(9821), 1129-1141.

91. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. //Sleep Medicine Reviews 2022, 6(2), 97-111.

92. Pagnin D., De Queiroz V., Carvalho Y.T.M.P., Dutra A.S.S., Amaral M.B., Queiroz T.T.. The relation between burnout and sleep

disorders in medical students. //Academic Psychiatry 2019, 38(4), 438-444.

93. Riemann D., Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? //Journal of Affective Disorders 2023, 76(1-3), 255-259.

94. Rosen I.M., Gimotty P.A., Shea J.A., Bellini L.M. Evolution of sleep quantity, sleep deprivation, mood disturbances, empathy, and burnout among interns. //Academic Medicine 2021, 81(1), 82-85.

95. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. //Journal of Clinical Sleep Medicine 2019, 3(5 Suppl), S7-10.

96. Sateia M.J., Doghramji K., Hauri P.J., Morin C.M. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. //Sleep 2020, 23(2), 243-308.

97. Tsui Y.Y., Wing Y.K. A study on the sleep patterns and problems of university business students in Hong Kong. //Journal of American College Health 2021, 58(2), 167-176.

98. Wang W., Zhuang Z., Song Z., Zhao Y., Huang T. Sleep patterns, genetic predisposition, and risk of chronic liver disease: A prospective study of 408,560 UK Biobank participants. //J. Affect. Disord. 2024 Jan 8: S0165-0327(24)00021-1. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.010.

99. Wardle-Pinkston S., Slavish D.C., Taylor D.J. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. //Sleep Med. Rev. 2019 Dec; 48: 101205. doi: 10.1016/j.smr.2019.07.008.

100. West C.P., Huschka M.M., Novotny P.J., Sloan J.A., Kolars J.C., Habermann T.M., Shanafelt T.D. Association of perceived medical errors with resident distress and empathy: a prospective longitudinal study. //JAMA 2021, 296(9), 1071-1078.

101. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Panjawatanan P., Ungprasert P. Insomnia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. //J. Postgrad. Med. 2017 Oct-Dec; 63(4): 226-231. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_140\_17.

102. Zhang Y., Jiang X., Liu J., Lang Y., Liu Y. The association between insomnia and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. //J. Clin. Neurosci. 2021 Jul; 89: 430-436. doi: 10.1016/j.jocn.2021.05.039.

103. Zhu B., Shi C., Park C.G., Reutrakul S. Sleep quality and gestational diabetes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. //Sleep Med. 2020 Mar; 67: 47-55. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1246.

## Терапия

УДК: 616.24-008.444-02:616.24:007

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ПРОЖИВАЮЩИХ В БУХАРСКОЙ ОБЛАСТИ

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-119-150.

**РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВА**

*PhD, ассистент кафедры Народной медицины и проф. болезней Бухарского государственного медицинского института. Город Бухара. Республика Узбекистан. ORCID ID 0000-0002-2495-4795*

#### АННОТАЦИЯ

*Частота распространенности ХОБЛ составляет 8,8 промилли на 1000 взрослого населения Бухарской области. Длительность заболевания составляла в среднем  $12,4 \pm 1,1$  лет, а частота госпитализаций по поводу обострений  $3,21 \pm 0,36$  раза в год. Среди всех 1501 госпитализированных за 2019-2021 годы 65,4% составили лица трудоспособного возраста. Сравнительный анализ выраженности одышки в зависимости от фенотипической принадлежности у больных ХОБЛ в нашем исследовании выявил то что, 2 и 3 – степени одышки преобладают у больных бронхитической формой, а 0 и 1 – степени при эмфизематозной форме. Следовательно, прогностические различия этих двух фенотипов, свидетельствующие о более неблагоприятном течении бронхитического фенотипа ХОБЛ являются предиктором не только более быстрого темпа прогрессирования заболевания, но и повышенного риска обострений ХОБЛ, в том числе требующих госпитализации.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, пульмонология, коморбидность

## CLINICAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS LIVING IN BUKHARA REGION

**RAJABOVA GULCHEHRA BAHODIROVNA**

*PhD, Assistant, Department of Folk Medicine and prof. diseases of the Bukhara State Medical Institute. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan. ORCID ID 0000-0002-2495-4795*

### ABSTRACT

*The prevalence rate of COPD is 8.8 promilli per 1000 adults in the Bukhara region. The duration of the disease was on average  $12,4 \pm 1,1$  years, and the frequency of hospitalizations for exacerbations was  $3,21 \pm 0,36$  times a god. Among all 1501 hospitalized in 2019-2021 gody 65.4% were people of working age. A comparative analysis of the severity of shortness of breath depending on phenotypic affiliation in patients with COPD in our study revealed that, 2 and 3 - degrees of shortness of breath prevail in patients with bronchitic form, and 0 and 1 - degrees with ephisematous form. Consequently, the prognostic differences of these two phenotypes, indicating a more unfavorable course of the bronchitic phenotype of COPD, are a predictor not only of a faster rate of disease progression, but also of an increased risk of COPD exacerbations, including those requiring hospitalization.*

**Keywords:** *chronic obstructive pulmonary disease, pulmonology, comorbidity*

**БУХОРО ВИЛОЯТИДА ЯШОВЧИ БЕМОРЛАРДА ЎПКАНИНГ  
СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИ КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВА**

*PhD, халқ табобати ва касб касалликлари кафедраси  
ассистенти, Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш.,  
Ўзбекистон Республикаси. ORCID ID 0000-0002-2495-4795*

**АННОТАЦИЯ**

Ўпканинг сурункали обструктив касаллигининг Бухоро вилоятининг 1000 та вояга етган аҳолиси орасида тарқалиши 8,8 промиллини ташкил этади. Касалликнинг давомийлиги ўртача  $12,4 \pm 1,1$  йилни, стационарда даволаш частотаси 1 йилда  $3,21 \pm 0,36$  мартани ташкил этади. 2019-2021 йилларда касалхонага ётқизилган 1501 та беморнинг 65,4%ни меҳнатга яроқли кишилар ташкил этган. Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларнинг фенотипик турига қараб ҳансираш даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, 2 ва 3 даражали ҳансираш бронхитик шаклида, 0 ва 1 даражали ҳансираш эмфизематоз шаклида учрайди. Бу иккала фенотипнинг прогностик аҳамияти шундан иборатки, улар бронхитик фенотипнинг ёмон кечишини, касаллик тез ривожланишини, зўрайиш хавфи кўплигини, касалхонага ётқизиш хавфини кўплигини кўрсатади.

**Калит сўзлар:** ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, пульмонология, коморбидлик

В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких является глобальной проблемой здравоохранения. На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких занимает 3-е место среди причин смерти и 5-е среди причин стойкой утраты трудоспособности во всем мире – [11]. Помимо прогрессирующего

ограничения воздушного потока, гиперинфляции легких и прогрессирующей одышки, хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется значительными системными проявлениями. Тяжесть заболевания, генетические факторы, пищевой статус, факторы окружающей среды и частота обострений определяются как прогностические факторы хронической обструктивной болезни легких. «...В разных странах мира показатели заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких ежегодно увеличиваются и 29% случаев заканчиваются летальным исходом». По этой причине изучение прогностического значения иммунологических индикаторов при хронической обструктивной болезни легких является важным для теоретической и практической медицины.

На мировом уровне проводятся исследования, направленные на изучение механизмов формирования хронической обструктивной болезни легких, дисбиотические и иммунологические изменения в данном контексте могут рассматриваться как важное звено патогенеза и отражать возможность прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. При этом иммунологические нарушения в виде продукции широкого спектра медиаторов, способствуют миграции клеток воспаления, индуцированию активных форм кислорода и повреждению легочных и сосудистых структур, что отражено во многих научных источниках.

В Узбекистане на сегодняшний день ведется масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения, социальной защиты, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний, увеличению продолжительности жизни. Согласно Указу Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» в рамках задач по обеспечению здоровья населения, предусматривается органи-

зация первичных медицинских услуг в регионах на основе принципа «один шаг» и принятие необходимых мер для организации в махаллях первичной медицинской помощи в целях создания населению более удобных условий для пользования качественными медицинскими услугами.

Установлено, что у больных ХОБЛ в сыворотке отмечается повышение уровня острофазных белков, прежде всего С-реактивного белка, что может быть следствием активации синтеза таких цитокинов, как TGF- $\beta$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  – [27]. Высокий уровень трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ) в очаге воспаления приводит к качественным изменениям структуры легочной ткани, что способствует прогрессированию необратимой обструкции – [28].

Показано, что в респираторном тракте больных хронической обструктивной болезнью легких количество макрофагов существенно увеличено, тем не менее, они не способны эффективно осуществлять фагоцитоз и эффероцитоз, что вносит вклад в формирование хронического воспаления и ремоделирования в дыхательных путях. При хронической обструктивной болезни легких не отмечается однонаправленной поляризации макрофагов – [32].

Это может быть следствием как дисрегуляции иммунной системы, так и особенностей распределения разных субпопуляций в различных отделах респираторного тракта, либо отражать фенотипические изменения в клетках на фоне циклических обострений и ремиссий хронической обструктивной болезни легких – [13].

Патогенетическая неоднородность хронического бронхита, которая сочетается с неодинаковыми реакциями в системе цитокинов по-разному зависит от них. Высокие значения провоспалительных IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  свидетельствуют об относительности ремиссии, отражая патогенетическую незавершенность терапии. Это подчеркивает

хронический характер патологии, при которой остаточное воспаление в бронхах поддерживает вероятность очередных обострений – [8].

Высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по всему миру и огромные бюджетные затраты на лечение заболевания являются актуальными вопросами современной медицины. ХОБЛ по прежнему находится на лидирующей позиции среди причин смертности взрослого населения, а частота заболеваемости ежегодно нарастает. Внутрибольничные смертельные исходы при обострении тяжелой формы ХОБЛ достигают 29% случаев [25; 29].

Болезни органов дыхания в Республике Узбекистане занимают первое место в структуре заболеваемости населения. Смертность от заболеваний органов дыхания занимает второе место в стране, уступая первое место сердечно-сосудистым заболеваниям - [31]. Распространённость хронической обструктивной болезни легких в различных регионах Узбекистана колеблется от 67 до 168 на 10000 населения - [7].

Было выяснено, что распространённость ХОБЛ в Республике Узбекистан составляет 4,8 на 100 обследованных. При этом 7,0 на 100 наблюдается среди мужчин, а 2,2 на 100 — среди женщин. С возрастом этот показатель увеличивается. Среди мужчин данный показатель составляет: — 0,8 на 100 обследованных в возрасте 30–39 лет во — 5,3 на 100 обследованных в 40–49 лет, — 13,0 на 100 обследованных в 50–59, — 22,5 на 100 обследованных в 60 лет и старше. Среди женщин распространённость составляет: — 1,8 на 100 обследованных в возрасте 40–49 лет — 3,9 на 100 обследованных в возрасте 50–59 лет, — 7,0 на 100 обследованных в 60 лет и старше. Основным фактором риска, как и в других странах, является курение, частота которого составляет 49,6 на 100 обследованных. Среди мужчин частота встречаемости данного

фактора риска у мужчин составляет 73,4 на 100, у женщин 20,5 на 100 обследованных. Риск развития ХОБЛ повышается в 13,3 раза среди курильщиков - [17].

Данное заболевание характеризуется неуклонным снижением качества жизни при прогрессирующем увеличении частоты смертности. ХОБЛ считается одним из немногих заболеваний, при котором смертность ежегодно лишь увеличивается. Именно поэтому хроническая обструктивная болезнь легких остается актуальной проблемой как в Узбекистане, так и во всем мире - [6].

ХОБЛ как общесоматическое заболевание поражает также центральную нервную систему, при отягощенном течении которого 46% белого вещества головного мозга имеет признаки молекулярных и гистологических изменений, что, в свою очередь, является диагностическим маркером цереброваскулярной патологии. Установлено, что более выраженные изменения в белом веществе ассоциированы в первую очередь со снижением легочных объемов, в том числе у некурящих пациентов - [22]. Имеются данные, что высокий уровень С-реактивного белка в плазме крови является независимым предиктором структурных поражений белого вещества - [23].

Патогенетически взаимосвязанные процессы, такие как тромбообразование, острые реакции эндокринной и нервной системы, полиорганная дисфункция, повреждением эндотелия, а также дисрегуляция иммунной системы входят в механизм хронического системного воспаления (ХСВ) - [9]. Повышение синтеза большинства провоспалительных цитокинов, обеспечивающих нейро-иммунно-гормональные процессы, способствует межклеточной коммуникации в качестве медиаторов, оказывающих прямое влияние на клетки головного мозга. Их концентрация при ХОБЛ достигает весьма внушительных значений в период его обострения заболевания - [21].

Доказано, что лептин участвует в регуляции Т-клеточной пролиферации и способен активировать макрофаги, а также способствовать пролиферации сосудов. В ряде исследований показана роль С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6) не только в регуляции воспалительного процесса, ассоциированного с ХОБЛ, но и в механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности, усугубляющей прогноз заболевания. В недавнем клиническом исследовании была выявлена взаимосвязь между содержанием TNF $\alpha$  и удлинением комплекса QRS, ассоциированным с десинхронизацией миокарда и повышением риска трепетания предсердий, венозных тромбов и тромбоэмболий - [2; 3; 21].

Большинство физиологических процессов регулируется цитокиновыми взаимодействиями, хотя огромное количество рецепторов интерлейкинов и TNF- $\alpha$  находится в ядре головного мозга, в области которого расположена дорсальная респираторная группа нейронов дыхательного центра – [5]. Повышение уровня IL-1 $\beta$  как в кровотоке, так и в головном мозге вызывает увеличение центральной респираторной активности, а также силы сокращений дыхательных мышц. В основе респираторных эффектов ИЛ-1 $\beta$  лежит активация циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, приводящая к усилению продукции ряда простагландинов, в особенности простагландина E2. Увеличение выработки провоспалительных цитокинов у пациентов с ХОБЛ оказывает негативное влияние на систему внешнего дыхания, проявляющееся в ухудшении вентиляторного ответа на гиперкапнию. IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$  считают ответственными за развитие воспалительного ответа на воздействие гипоксии, в то время как TGF- $\beta$  и IL-10 обладают нейропротективными свойствами. В неповрежденном мозге данный цитокин не экспрессируется, однако его продукция резко возрастает под влиянием

различных повреждающих факторов, в том числе гипоксии. Повышение уровня IL-1 $\beta$  коррелирует с тяжелыми поражениями головного мозга - [20; 30; 19].

Как известно, при ХОБЛ наблюдается повышенная активность цитооксигеназы как в иммунных клетках, так и во всей скелетной мускулатуре, что приводит к снижению соотношения белка в организме и способствует уменьшению объема мышечной массы. Как правило, цитокин -TNF $\alpha$  как активировывает фактор транскрипции, который нарушает дифференцировку и восстановление мышечной ткани, тем самым усугубляя патологический процесс. Снижение нагрузки на опорно-двигательный аппарат и щадящий режим больных является основным звеном в данном порочном круге, когда больные самостоятельно снижают свою двигательную активность для предотвращения приступов одышки. По причине коморбидности ХОБЛ с метаболическим синдромом (МС), происходит нарушение углеводного обмена на фоне системного воспалительного процесса и прогрессирующее ожирение больных. По причине хронической гипоксии и дисбаланса цитокинового статуса иммунной системы синтезируется огромное количество провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 - [1].

Исходно высокое содержание макрофагов в дыхательной системе, которые ответственны за такие защитные механизмы как фагоцитоз и эффероцитоз, является основной причиной хронического воспаления и ремоделирования респираторной системы. Как правило однонаправленная активация макрофагов не является характерной для ХОБЛ. Постоянное чередование обострений и ремиссий при ХОБЛ приводит к значительному иммунной системы и субпопуляций лимфоцитов в различных отделах дыхательной системы - [19].

Важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни пациентов с ХОБЛ, является частота обострений заболевания. В патогенезе обострений ХОБЛ выделяют инфекционные и неинфекционные факторы, причем до 80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу. Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты (бронхиального секрета) у больных, переносящих обострение ХОБЛ, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*; реже выделяют *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Удельный вес атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) в развитии обострений не превышает 5%, однако точная распространенность данных инфекций неизвестна ввиду трудностей диагностики. До 30% случаев обострений ХОБЛ имеют вирусную природу, в частности, вирус гриппа и риновирус. Также следует учитывать, что в ряде случаев вирусная инфекция осложняется присоединением бактериальной флоры ХОБЛ - [15].

Обструктивные заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ развиваются в результате хронического воспаления дыхательных путей с участием различных клеточных элементов, включающие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, а также многочисленных медиаторов воспаления - [16].

Установлено, что у больных ХОБЛ наблюдается повышенная активность цитооксигеназы не только в лимфоцитах, но и в скелетных мышцах, что облегчает деградацию белка и способствует уменьшению объема поперечнополосатой мускулатуры. В свою очередь, ФНО- $\alpha$  как провоспалительный цитокин оказывает негативное влияние на скелетные мышцы через активацию фактора

транскрипции, который нарушает дифференцировку и восстановление мышечной ткани – [26]. Данные нарушения поддерживаются и значительным снижением нагрузки на скелетные мышцы, что проявляется вовлечением больных ХОБЛ в так называемую «спираль диспноэ», когда больные сознательно значительно снижают свою двигательную активность с целью предупреждения эпизодов одышки. На фоне системного воспаления в организме, которое наблюдается и при ХОБЛ, и при метаболическом синдроме (МС), происходит активное накопление жировой массы тела. Абдоминально-висцеральный тип ожирения, который возникает при ассоциации ХОБЛ и МС, развивается в результате нарастания гипоксии и повреждений в цитокиновом звене иммунной системы в сторону образования избыточной продукции провоспалительных, ключевая роль среди которых принадлежит ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 - [19].

Кроме того, избыточной продукции активных форм кислорода способствуют факторы транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1 за счет индукции синтеза провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-8 и хемокинов), усиливая воспалительный процесс - [21].

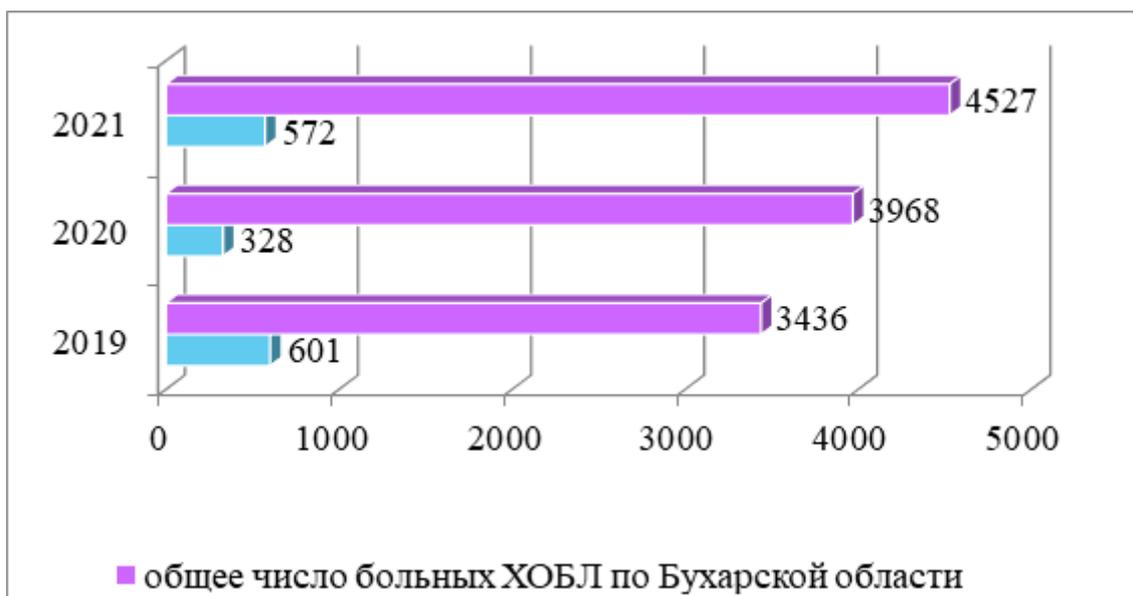
Вирусы, вовлеченные в развитие обострений ХОБЛ, включают респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, человеческий метапневмовирус, грипп, парагрипп, аденовирус и коронавирусы [18]. В повышенной восприимчивости к вирусам также важную роль играют дефекты функционирования врожденного иммунитета. Известно, что у больных ХОБЛ происходит прерывание сигнального каскада от распознавания вирусной инфекции врожденной иммунной системой до формирования иммунного ответа в дыхательных путях - [19].

По мнению большинства ученых, патогенетическими механизмами развития сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ являются тканевая гипоксия, оксидативный стресс, эндотелиальная

дисфункция, активация нейрогуморальных систем, нарушение водно-электролитного обмена, а также ХСВ - [9].

### Материалы и методы исследования

Для получения объективной и статистически достоверной информации о частоте встречаемости и коморбидности ХОБЛ был проведен ретроспективный анализ историй болезни 1501 пациента, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии БОММЦ с 2019 по 2021 гг. Согласно статистическим данным Бухарского областного отдела здравоохранения количество больных ХОБЛ по Бухарской области в 2019 году составляло 3436, в 2020 году – 3968 и в 2021 году зарегистрировано 4527 человек (рис.1).



**Рис.1. Частота госпитализации больных с ХОБЛ**

За весь период ретроспективного анализа с 2019 по 2021 годы в Бухарской области зарегистрировано 11931 случаев ХОБЛ, из них 1501 больной получали стационарное лечение в БОММЦ, что составило 12,6%. Частота распространенности ХОБЛ среди населения Бухарской области составила 8,8 на 1000 взрослого населения.

При распределении по годам наибольшая частота госпитализации была в 2019 году, которая составила 601 (40,0%), а в 2020 году уменьшилась в 1,8 раз и составила 328 (21,9%) и в 2021 году 572

(38,1%) соответственно, что было связано с пандемией COVID-19 и рекомендациями уменьшения объема госпитализации больных для минимизации риска передачи инфекции. При распределении больных по степени тяжести преобладала С и D категория, 623 (41,5%) и 446 (29,7%) соответственно (табл.1).

Таблица 1

**Частота госпитализированных больных ХОБЛ по степени тяжести**

Дата изучения (в годах)	ХОБЛ								Всего	
	А (1 ст)		В (2 ст)		С (3 ст)		D (4 ст)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2019	80	13,3	114	19,0	260	43,3	147	24,4	601	40,0
2020	12	3,7	29	8,8	98	29,9	189	57,6	328	21,9
2021	76	13,2	121	21,1	265	46,3	110	19,2	572	38,1
Всего	168	11,2	264	17,6	623	41,5	446	29,7	1501	100

Среди госпитализированных мужчин было несколько больше- 959 (63,9%), чем женщин- 542 (36,1%). Значительное преобладание ХОБЛ среди больных мужчин связано с курением, как основным фактором риска и большей подверженностью профессиональным вредностям (строители, служащие тех.обслуживаний автомобилей и железных дорог, сельско-хозяйственные работники и т.д.).

По уровню трудоспособности работающие лица составили 982 (65,4%) со значительным преобладанием по сравнению к пенсионерам и лицам с ограниченными возможностями.

Среди вредных привычек рассматривали курение как основной фактор риска, хотя количество некурящих 778 (51,8%) несколько преобладало по сравнению с курящими 723 (48,2%). Среди всех курящих мужчины составили 97,7%.

Длительность заболевания составляла в среднем  $12,4 \pm 1,1$  лет, а частота госпитализаций по поводу обострений  $3,21 \pm 0,36$  раза в год (табл. 2.2.).

Таблица 2.

## Общая характеристика больных с ХОБЛ

Показатель		Больные ХОБЛ n=1501 (%)	
Возраст (лет)		$52,8 \pm 1,1$	
Пол	мужчины	959 (63,9)	
	женщины	542 (36,1)	
Вредные привычки	курящие	мужчины	718 (47,8)
		женщины	5 (0,3)
	некурящие	мужчины	241 (16,1)
		женщины	537 (35,8)
Трудоспособность	работающие	982 (65,4)	
	Безработные/пенсионеры	330 (22,0)	
	лица с ограниченными возможностями (инвалиды)	189 (12,6)	
Место жительства	город	935 (62,3)	
	село	566 (37,7)	
Частота госпитализаций по поводу обострений (в год)		$3,21 \pm 0,36$	
Длительность заболевания (лет)		$12,4 \pm 1,1$	

Для проспективного исследования были отобраны 90 больных с ХОБЛ и 30 практически здоровых лиц в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст  $52,6 \pm 0,61$ ), разделенных на 2 основные группы:

1-группу составили 46 больных ХОБЛ без легочной гипертензии,

2- группу составили 44 больных ХОБЛ с легочной гипертензией.

Контрольную группу были включены 30 практически здоровых лиц, которые проходили плановое обследование при периодическом профилактическом осмотре.

Все исследуемые больные ХОБЛ были госпитализированы в Бухарский областной многопрофильный медицинский центр (БОММЦ) г. Бухары в периоды с 2021 по 2022 годы.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Работа выполнена с соблюдением этических принципов проведения медицинских протоколов с участием людей в качестве субъектов, согласно Хельсинкской декларации ВОЗ.

Критериями включения в исследование были пациенты с ХОБЛ разной степени тяжести по GOLD 2019 - [4] среднего возраста от 45 до 59 лет (по классификации ВОЗ) и наличие их информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения были туберкулез лёгких, бронхоэктатическая болезнь, почечная и печеночная недостаточность, поликистоз почек, патология почечных сосудов с формированием рено-васкулярной артериальной гипертензии, хроническая сердечная недостаточность (НУНА), легочная гипертензия (ЛГ)- IV ФК, миело-пролиферативные заболевания и злокачественные опухоли, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 1-типа, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, мочекаменная болезнь, желчекаменная болезнь, бронхиальная астма, острая коронавирусная инфекция.

Стратификацию подгрупп ХОБЛ провели на основе интегральной оценки симптомов, риска развития осложнений и спирометрической оценки функции внешнего дыхания (степени тяжести бронхообструкции у пациентов с ХОБЛ оценивали по объему

форсированного выдоха (ОФВ)<sub>1</sub>) по классификации GOLD 2019 (табл.3).

Таблица 3.

**Классификация ХОБЛ в соответствии со степенью тяжести на постбронходилатационном ОФВ<sub>1</sub>**

Степень по GOLD	ОФВ <sub>1</sub> , % от должного
GOLD 1 – легкая	>80
GOLD 2 – умеренная	>50 и <80
GOLD 3 – тяжелая	>30 и <50
GOLD 4 – крайне тяжелая	<30

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>), тест 6-минутной ходьбы с оценкой одышки по шкале Борга, пульсоксиметрию, эхокардиографию, ЭКГ, по показаниям – рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки. Лабораторно проведены исследование газового состава крови (рО<sub>2</sub>, рСО<sub>2</sub>), кислотно-щелочного состояния (КЩС), биохимический анализ крови (общий холестерин, глюкоза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гемоглобин (Hb)), иммунологический анализ крови (INF $\gamma$ , IL-17A, TGF $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Оценку ФВД проводили с 8 до 9 ч утра, натощак, не ранее чем через 8 ч после приёма короткодействующих бронходилататоров и через 12 ч после приёма длительно действующих бронходилататоров, также оценивался постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>.

Анкетирование больных с ХОБЛ проводилось с помощью программы, разработанного авторами под названием «Модифициро-

ванная шкала (Charlson, BODE, ADO, mMRC, SF 36) оценки тяжести и выбора тактики ведения больных ХОБЛ COPD Optimal» (№ DGU 14742).

Для количественной оценки степени тяжести одышки использовали шкалу одышки Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) (табл.4).

Таблица 4.

**Модифицированная шкала одышки Medical Research Council  
Dyspnea Scale**

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка только при интенсивной физической нагрузке
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме
2	Средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	Тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров
4	Очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при одевании

Комплексная оценка состояния пациента с ХОБЛ проведена на основании степени выраженности симптомов, риске развития обострений в будущем, тяжести бронхообструкции по данным спирометрии, а также идентификации сопутствующих заболеваний. При этом учитывали данные по mMRC и степень тяжести бронхообструкции по GOLD, что позволяет разделить пациентов на 4 группы – от А, В, С, D с указанием риска возникновения

неблагоприятных событий (обострений, госпитализаций из-за обострений ХОБЛ, смерти) в будущем (табл. 5).

Таблица 5.

## Комплексная оценка состояния пациента с ХОБЛ

Категория пациентов	Характеристики	Число обострений в год	CAT	mMRC
A	Низкий риск и менее выраженные клинические проявления	<1	<10	0-1
B	Низкий риск, более выраженные клинические проявления	<1	>10	>2
C	Высокий риск, менее выраженные клинические проявления	>2	<10	0-1
D	Высокий риск, более выраженные клинические проявления	>2	>10	>2

При оценке степени риска выбирали наивысшую степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе.

Диагноз и степень тяжести ХОБЛ устанавливали в соответствии с критериями, изложенными в докладе рабочей группы GOLD - [24]

Согласно рекомендациям современной литературы, при оценке степени риска рекомендуется выбирать наивысшую степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по

классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе, также пациента следует отнести к группе высокого риска при наличии у него в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации - [24].

С учетом выше указанных рекомендаций при распределении больных по степени тяжести и осложнений основного заболевания мы придерживались классификации ВОЗ (2013), для определения функционального класса пациентов с ЛГ (табл.6).

Таблица 2.6.

**Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ, 2013)**

Класс I	Пациенты с ЛГ, но не имеющие ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышки или усталости, боли в грудной клетке или обморочные состояния отсутствуют
Класс II	Пациенты с ЛГ, имеющие небольшое ограничение физической активности. В покое находятся в стабильном состоянии, но обычная физическая нагрузка вызывает одышку или усталость, боль в грудной клетке или обморочные состояния.
Класс III	Пациенты с ЛГ, имеющие значительное ограничение физической активности. Пациенты стабильны в покое, но небольшая физическая нагрузка вызывает одышку или усталость, боль в грудной клетке или обморочные состояния
Класс IV	Пациенты с ЛГ, характеризующиеся неспособностью выполнять любую физическую нагрузку, имеющие признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или усталость могут присутствовать в

	покое, и дискомфорт нарастает при любой физической нагрузке
--	---

ЛГ подразделяется на 4 функциональных класса (ФК) в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам (функциональная классификация).

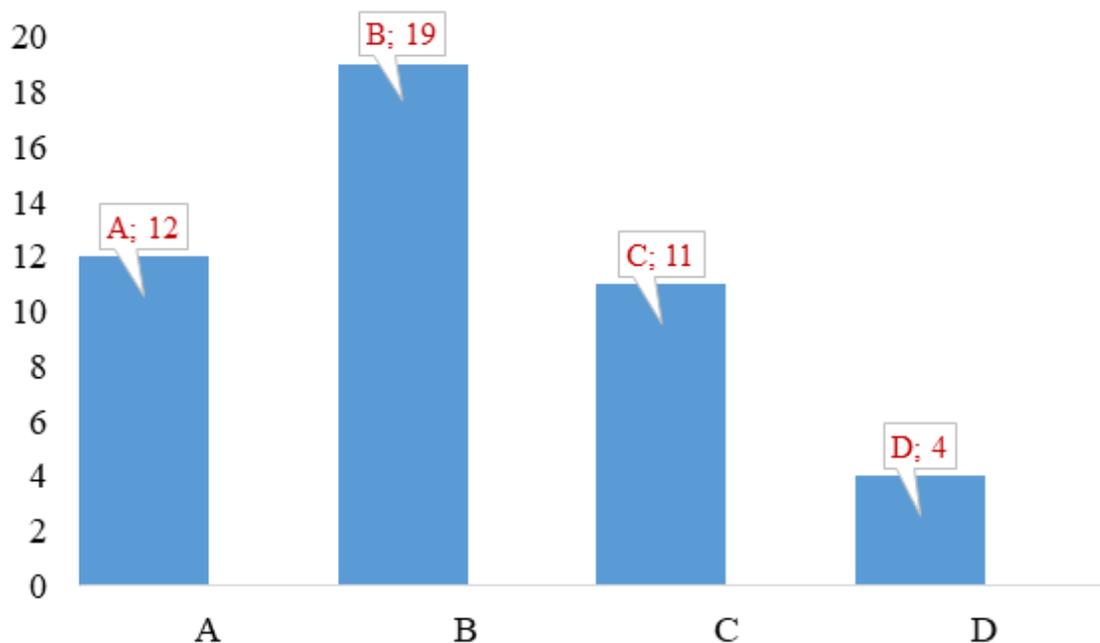
Согласно данной классификации и группы ученых, ЛГ I ФК не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. У пациентов II–IV ФК отмечаются изменения повседневной жизнедеятельности разной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя); ЛГ-ХОБЛ, определяемая у пациента с ХОБЛ по среднему давлению в легочной артерии (mPAP)  $\geq 25$  мм рт.ст.; и тяжелая ЛГ-ХОБЛ, определяемая наличием mPAP  $\geq 35$  мм рт.ст. или  $\geq 25$  мм рт.ст. с наличием низкого сердечного индекса  $< 2,0$  л/мин/м<sup>2</sup> - [12].

Придерживаясь рекомендаций вышеуказанных, для определения функционального класса легочной гипертензии, учитывались жалобы, анамнез, наличие внешних факторов риска (в частности, курение), результаты общеклинического и функциональных методов исследований, всем больным была проведена эхокардиограмма.

В результате полученные данные показали, что среди всех больных 1-й группы преобладают пациенты I- ФК- 12 (26,1%) и II-ФК- 19 (41,4%). А во 2-группе среди пациентов ХОБЛ с ЛГ преобладают пациенты II-го и III- ФК, 26 (59,1%) и 12 (27,3%), соответственно. При этом у пациентов 1 класса было 13,6% (6 больных).

По результатам клинического обследования также была установлена категория пациентов. В 1-й группе из всех 46 больных А категорию составили-12 (26,1%), В категорию- 19 (41,4%), С

категорию- 11 (23,9%) и D категорию составили 4 больных (8,7%) (рис 2.)



**Рисунок 2. Категория больных ХОБЛ**

В результате выявили преобладание пациентов А и В категории в 1-й группе обследования.

Распределение больных 2-й группы (ХОБЛ с ЛГ, всего 44 больных) по категориям показало следующее:

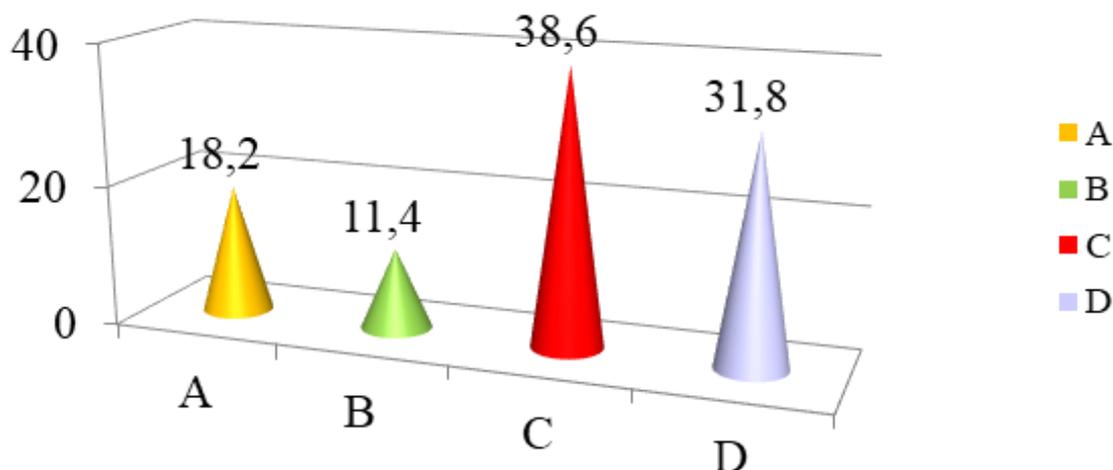
А(I ст. ХОБЛ) — 8 (18,2%).

В (II ст. ХОБЛ) — 5 (11,4%),

С (III ст. ХОБЛ) — 17 (38,6%),

D (IV ст. ХОБЛ) – 14 (31,8%) (рис.3.).

Среди изученного контингента больных 2-й группы преобладало тяжелое- С-38,6% (III ст. ХОБЛ) и очень тяжелое течение заболевания- D-31,8% (IV ст. ХОБЛ), что обусловлено наличием ЛГ (рис.3).



**Рис.3 Распределение больных ХОБЛ с ЛГ по степени тяжести**

Таким образом, полученные результаты научного исследования позволяют широкому раскрытию механизма развития бронхообструктивного синдрома и ЛГ, что определяет выбора тактики ведения пациентов с ХОБЛ, особенно при коморбидном её течении.

В наших исследованиях у пациентов III- и IV- ФК класса 2-й группы было выявлено коморбидное течение ХОБЛ и упущение диагностики ЛГ – [10].

В структуре коморбидной патологии у пациентов III- и IV- ФК 2-й группы преобладают АГ -27,3%, ГЭРБ -38,6%, язвенная болезнь- 22,7%, жировой гепатоз-6,8% и хронический панкреатит- 4,6%. Следовательно, структура коморбидности у пациентов 2-группы показал преобладание АГ и заболеваний ЖКТ. Для своевременной диагностики и профилактики развития ЛГ у пациентов ХОБЛ необходимо разработки программу профилактики и алгоритма ведения пациентов в зависимости от категории и степени тяжести ХОБЛ в коморбидности.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $ИМТ = \frac{\text{масса тела в кг}}{\text{рост кв}^2 \text{ в метрах}}$ . Интерпретацию ИМТ проводили согласно рекомендациям ВОЗ. (таб. 7).

Таблица 7

## Интерпретация ИМТ по классификации ВОЗ

Индекс массы тела	Соответствие между массой человека и его ростом
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16—18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5—24,99	Норма
25—30	Избыточная масса тела (предожирение)
30—35	Ожирение первой степени
35—40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

В ходе антропометрических измерений и расчета ИМТ у пациентов 1-й группы (ХОБЛ без ЛГ) -21 (45,6%) больных выявили избыточную массу тела. При этом ИМТ составила от 25 до 30. Также среди у больных данной группы было установлено ожирение первой степени-7 больных (15,3%, ИМТ 30-35), и ожирение 2-степени- 4 больных (8,7%, ИМТ в пределах от 35 до 40). При этом у 14 больных данной группы (30,4%) установлены нормальные показатели ИМТ.

В структуре коморбидных заболеваний больных ХОБЛ без ЛГ часто встречались АГ у 12 (26,1%), метаболический синдром – 10 (21,7%), хронический холецистит – 8 (17,4%), ГЭРБ – 7 (15,2%), язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки – 4 (8,7%), остеопороз – 3 (6,5%) и хронический панкреатит – 2 (4,3%). Превалирование заболеваний ЖКТ у больных ХОБЛ, было связано с длительным и непрерывным медикаментозным лечением больных по поводу основного заболевания и воздействием одинаковых факторов риска, способствующих развитию как ХОБЛ, так и гастроинтестинальных заболеваний.

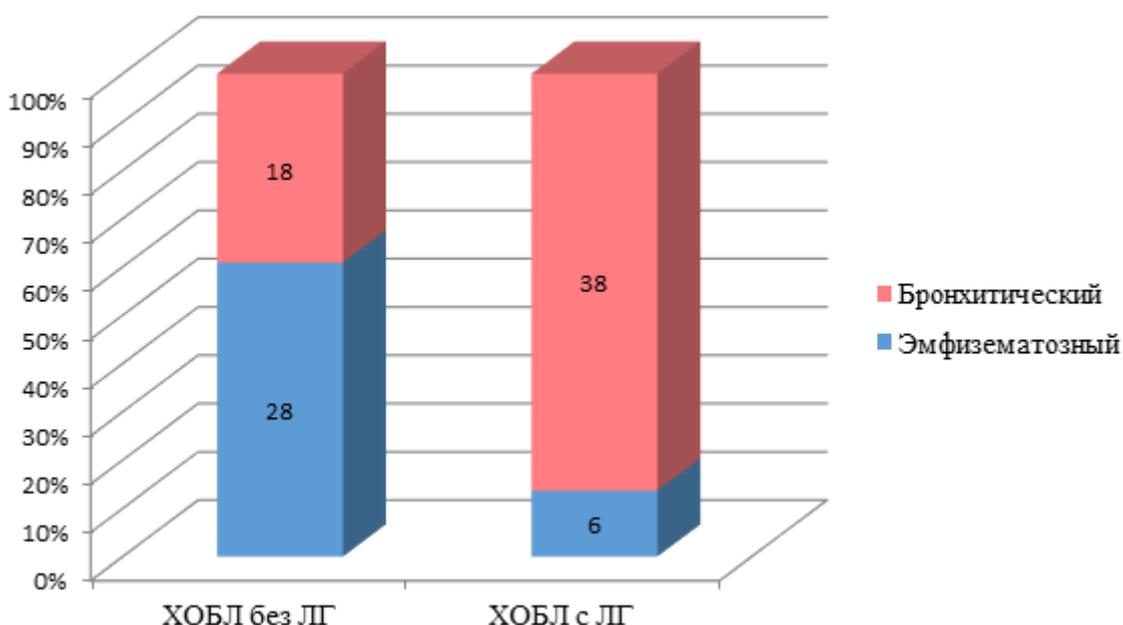
Были получены интересные противоположные результаты измерения веса и роста больных 2-группы. Так при расчете ИМТ установлено преобладание дефицита массы тела у больных 2-й группы (ХОБЛ с ЛГ), что составляет 47,7% (21 больных) случаев. При этом ИМТ был в пределах от 16 до 18,5, что классифицируется как недостаточная (дефицит) масса тела. В У 13 больных (29.5%) ИМТ составил 25-30, что подтверждает состояния предожирения, у 10 пациентов (22,7%) были нормальные показатели ИМТ.

При ХОБЛ с ЛГ коморбидность была вызвана АГ у 12 (27,3%), ГЭРБ у 17 (38,6%) и язвенной болезнью у 10 (22,7%), жировым гепатозом у 3 (6,8%) и хроническим панкреатитом у 2 больных (4,6%).

Как известно, патофизиологические особенности ХОБЛ способствовали признанию ее в качестве самостоятельной нозологической формы, сочетающей в себе хронический бронхит и эмфизему легких. У больных ХОБЛ присутствуют оба компонента, однако их относительный вклад в формирование ограничения воздушного потока значительно варьирует у различных пациентов, что создает предпосылки к формированию различных клинико-функциональных вариантов (фенотипов) заболевания.

Преобладание одного из обозначенных патологических процессов определяет формирование классических фенотипов заболевания — бронхитического или эмфизематозного, которые впервые описаны несколько десятков лет назад. Эмфизематозный фенотип представлен так называемыми «розовыми пыхельщиками», для которых характерно преобладание одышки без цианоза и снижение массы тела. У больных с бронхитическим фенотипом — «синих отечников» — первоначально более выражен продуктивный кашель, на фоне которого впоследствии развиваются цианоз и отеки вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности - [14].

В результате изучения основных клинических симптомов, анамнестических данных и спирометрических показателей у больных с ХОБЛ, все обследованные были распределены по клинко-функциональным фенотипам заболевания на бронхитический  $n=56$  (62,2%) и эмфизематозный  $n=34$  (37,8%) типы. В 1-группе ХОБЛ (без ЛГ) преобладал эмфизематозный тип у 28 (60,9%) пациентов, бронхитический тип встречался у 18 (39,1%) больных. А у пациентов 2-группы установлен преимущественно бронхитический тип - 38 (86,4%), эмфизематозный у 6 (13,6%) (рис.4).



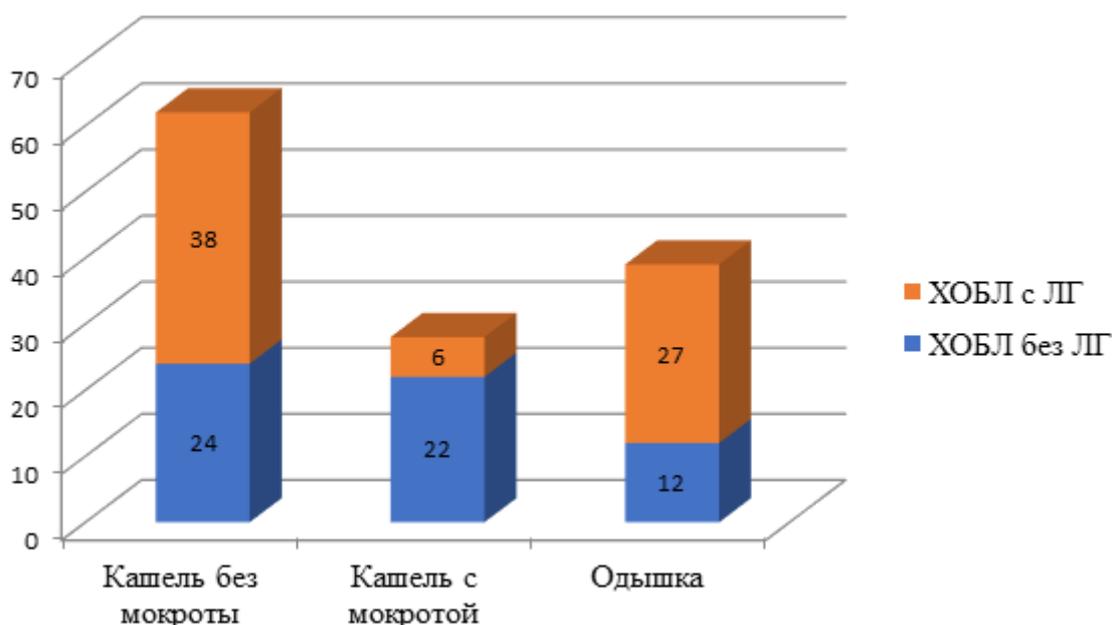
**Рисунок 4. Фенотипическая частота ХОБЛ**

Как видно, наши результаты несколько отличаются от литературных данных, опубликованных еще 2011 году И.Н. Трофименко и соавторов. Изучение клинко-функционального состояния больных ХОБЛ в коморбидности показало преобладание эмфизематозного фенотипа ХОБЛ в 1-группе, а во 2-й группе больных ХОБЛ с ЛГ преобладает бронхитический вариант течения основного заболевания.

Жалобы на мучительный кашель без отхождения мокроты предъявляли 62 больных (68,9 %), среди них у 24 (38,7%) больных был эмфизематозный фенотип, у 38 (61,3%) – бронхитический.

Кашель с отхождением мокроты слизистого либо слизисто-гнойного характера беспокоил 28 больных (31,1 %), среди них -22 (78,6%) 1-группы и 6 (21,4 %) — 2 -группы.

Одышка являлась основной жалобой у 39 пациентов (43,3 %), среди них- 12 (30,7%) больных 1- группы и 27 больных (69,3 %) 2- группы, что указывает на преимущественную частоту данного симптома при ЛГ (рис.5).



**Рис.5. Частота клинических симптомов в зависимости от фенотипа ХОБЛ**

По данным разных авторов, более неблагоприятное течение клинически выраженного бронхитического синдрома у больных ХОБЛ ассоциируется с повышенными показателями летальности. Это также свидетельствует о менее благоприятном течении бронхитического фенотипа ХОБЛ, на что указывают более быстрый темп прогрессирования заболевания, большая частота обострений и

повышенная смертность в сравнении другими вариантами болезни - [14].

С целью оценки тяжести состояния больных определялась степень выраженности одышки по шкале mMRC. Результаты оценки представлены в таблице 8.

Таблица 8.

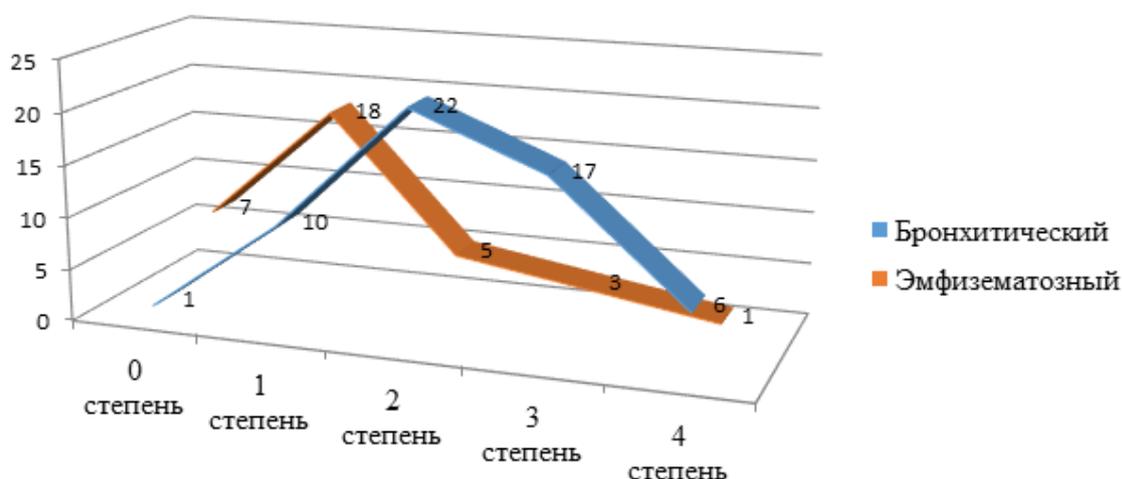
### Частота выраженности одышки у больных ХОБЛ

Симптомы	1 группа ХОБЛ без ЛГ, (n=46)		2 группа ХОБЛ с ЛГ, (n=44)		Всего	
	abs	%	abs	%	abs	%
Одышка только при интенсивной физической нагрузке	8	17,4	0	0	8	8,9
Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме	26	56,5	2	4,6	28	31,1
Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста	10	21,7	17	38,6	27	30,0
Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров	2	4,4	18	40,9	20	22,2
Одышка не позволяет выйти за пределы дома или	0	0	7	15,9	7	7,8

появляется при одевании						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

При изучении степени одышки среди всех больных ХОБЛ наибольшая частота соответствовала одышке при быстрой ходьбе и небольшом подъеме на высоту – 1 степени у 28 (31,1%) и одышке заставляющей идти медленнее, чем люди того же возраста у 27 (30,0%) пациентов, наименьшей была одышка 4 степени, которая не позволяла больным выйти за пределы дома и появлялась при одевании у 7 (7,8%) обследованных.

Однако при распределении по группам в зависимости от коморбидной патологии, были получены интересные данные, у больных ХОБЛ без ЛГ не встречалась одышка 4 степени, а у больных с ЛГ не было одышки 0 степени, что указывает на ухудшение прогноза основного заболевания параллельно со значительным снижением качества жизни (рис.6).



**Рисунок 6. Степень выраженности одышки в зависимости от фенотипа ХОБЛ**

Сравнительный анализ выраженности одышки в зависимости от фенотипической принадлежности у больных ХОБЛ в нашем

исследовании выявил то что, 2 и 3 – степени одышки преобладают у больных бронхитической формой, а 0 и 1 – степени при эмфизематозной форме. По-видимому, приводимое в литературе преобладание одышки у больных с эмфизематозным вариантом вследствие выраженной легочной гиперинфляции по сравнению бронхитическим фенотипом обусловлено сравнением более тяжелых больных ХОБЛ.

Следовательно, прогностические различия этих двух фенотипов, свидетельствующие о более неблагоприятном течении бронхитического фенотипа ХОБЛ являются предиктором не только более быстрого темпа прогрессирования заболевания, но и повышенного риска обострений ХОБЛ, в том числе требующих госпитализации.

### **Выводы**

1. Частота распространенности ХОБЛ составляет 8,8 промилли на 1000 взрослого населения Бухарской области. Длительность заболевания составляла в среднем  $12,4 \pm 1,1$  лет, а частота госпитализаций по поводу обострений  $3,21 \pm 0,36$  раза в год. Среди всех 1501 госпитализированных за 2019-2021 годы 65,4% составили лица трудоспособного возраста.

2. Сравнительный анализ выраженности одышки в зависимости от фенотипической принадлежности у больных ХОБЛ в нашем исследовании выявил то что, 2 и 3 – степени одышки преобладают у больных бронхитической формой, а 0 и 1 – степени при эмфизематозной форме. По-видимому, приводимое в литературе преобладание одышки у больных с эмфизематозным вариантом вследствие выраженной легочной гиперинфляции по сравнению бронхитическим фенотипом обусловлено сравнением более тяжелых больных ХОБЛ.

3. Следовательно, прогностические различия этих двух фенотипов, свидетельствующие о более неблагоприятном течении бронхитического фенотипа ХОБЛ являются предиктором не только

более быстрого темпа прогрессирования заболевания, но и повышенного риска обострений ХОБЛ, в том числе требующих госпитализации.

### Список литературы:

1. Воронкова О.В., Саприна Т.В., Букреева Е.Б., Зима А.П. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы). //Ожирение и метаболизм 2020, 17 (3), 292-298.

2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. //Клиническая медицина 2012, 90 (10), 4-11.

3. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией // Пульмонология. 2015. №1. С.50–57.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, пересмотр 2013). Доступно по: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_Russian\\_2014.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf).

5. Джаббарова М.Б., Раджабова Г.Б. Диагностика нарушений дыхания в ночные часы и респираторная терапия пациентов с ХОБЛ //Биология и интегративная медицина 2022, 2(55), 84-94.

6. Ливерко И.В., Фаттахова Ю.Э., Налибаева Р.А. Эпидемиологическая ситуация по хронической обструктивной болезни легких в мире и в Узбекистане // «Молодой учёный» 2021, № 40 (382) 50, 47-50.

7. Мадрахимов Ш.Ф., Хуррамов А.Х. Умумлашган кўрсаткичлар тегишлилик функцияси қийматлари сифатида // Проблемы информатики и энергетики.— 2009.— № 6.—С. 82–87.

8. Наврузова Ш.И., Ачилова Д.Н. Особенности иммунного статуса детей с обструктивным бронхитом //Новый день в медицине. – 2019. – №. 3. – С. 191-196.

9. Одинаев А.А., Мурадов А.М., Шумилина О.В. Детоксикационная функция легких после интенсивной терапии на фоне высокопоточного гемодиализа с ультрафильтрацией у детей при сочетанном остром повреждении почек и легких //Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9. – №. 1 (29). – С. 47-53.

10. Раджабова Г.Б. Структура коморбидности и метаболические параметры при хронической обструктивной болезни легких //Биология и интегративная медицина 2022, 5(58), 100-110.

11. Раджабова Г.Б., Джаббарова М.Б. Качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких с нарушениями сна //Биология и интегративная медицина 2022, 2(55), 72-83.
12. Рахимова Д.А., Тиллоева Ш.Ш, Бадритдинова М.Н. Особенности легочной гемодинамики, ремоделирования и диастолической функции правого желудочка и режимы комплексной терапии у больных хронической обструктивной болезни легких // Новый день в медицине. - 2020.- №2 (30/2). - С. 291-294.
13. Сугайло И.Ю. и др. Особенности экспрессии каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 в макрофагах, полученных из моноцитов больных хронической обструктивной болезнью легких //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №. 78. – С. 31-39.
14. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Сравнительная клинико-функциональная характеристика бронхиального и эмфизематозного фенотипов хронической обструктивной болезни легких // Сиб. мед. журнал (Иркутск). 2011. №6.
15. Убайдуллаева Н.Н. Раджабова Г.Б. ХОБЛ: Современное состояние проблемы, эпидемиология, факторы риска// Медицина и спорт. - 2020. - № 2. - С. 136 – 139.
16. Халимова Ф.Т., Шукуров Ф.А. Гормональный статус в оценке нарушения репродуктивного здоровья //Биология и интегративная медицина 2019, 10(38), 4-12.
17. Хамидова М.И. Изучение распространения хронических обструктивных болезней лёгких на территории Узбекистана // Экономика и социум. 2021.— № . 7.—С. 507–510.
18. Шапорова Н.Л. ХОБЛ: роль инфекционных обострений и их профилактики. //Медицинский совет 2014, (17), 8-9.
19. Шумилина О.В. Легкие в системе детоксикации при перитоните (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина. – 2023. – Т. 64. – №. 5. – С. 106-123.
20. Aleksandrova N.P., Danilova G.A., Aleksandrov V.G. Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 $\beta$  in rats. //Respiratory Physiology & Neurobiology Elsevier BV. 2015; 209: 85-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2014.12.006/>
21. Brough D., Galea J. The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease. //Journal of Inflammation Research Dove Medical Press Ltd. 2013; 121: 121-128. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/jir.s35629>.
22. Borson S. Modeling the impact of COPD on the brain. //International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Dove Medical Press Ltd. 2008; 3(3): 429-434. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/copd.s2066>.

23. Dodd J.W., Chung A.W., van den Broek M.D., Barrick T.R., Charlton R.A., Jones P.W. Brain Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. //American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine American Thoracic Society. 2012; 186(3): 240-245. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201202-0355oc>.

24. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report updated 2018. 80 p. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL14Nov2018-WMS.pdf>.

25. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.goldcopd.org> (accessed 30 Jul 2016)/

26. Gulzoda M., Khalimova F., Shukurov F., Gulin A. Population and cluster approach to assessment of reproductive health of women //Georgian medical news 2017, 270, 38-45.

27. Lin X., Fan Y., Wang X. et al. Correlation Between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-1 $\beta$  in Exhaled Breath Condensate and Pulmonary Function. Am. J. Med. Sci. 2017, 354(4):388-394.

28. O'Neal W. K. Lung Cell-Specific Cre Deleter Mouse Strains: Going Back to Move Forward //American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2017. – Т. 57. – №. 2. – С. 149-150.

29. Pellicori P., Cleland J.G., Clark A.L. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: a breathless conspiracy. //Heart Fail Clin. 2020; 16: 33–44.

30. Tarabay M., Elshazli R., Settin A. African vs. Caucasian and Asian difference for the association of interleukin-10 promotor polymorphisms with type 2 diabetes mellitus (a meta-analysis study). //Meta Gene Elsevier BV. 2016; 9: 10-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2016.02.006>.

31. WHO (2017a). Risk of premature death from the four target NCDs. In: Global Health Observatory data repository [online database]. Geneva: World Health Organization (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A857?lang=en>, по состоянию на 24 сентября 2018 г).

32. Yamasaki K., van Eeden S. F. Lung macrophage phenotypes and functional responses: role in the pathogenesis of COPD //International journal of molecular sciences. – 2018. – Т. 19. – №. 2. – С. 582.

# Фитотерапия

УДК: 615.322: 796.071

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И АКТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА FERULLA MOSCHATA

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-151-164.

**ТУЛЯГАНОВ БОБИР СОБИРОВИЧ**

*старший научный сотрудник, Ташкентский  
фармацевтический институт, Ташкент*

ORCID ID: 0009-0003-4861-1425

**ВОРОНИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

*доктор медицинских наук, доцент,  
Ташкентский педиатрический институт, Ташкент*

ORCID ID: 0000-0003-3353-6031

### АННОТАЦИЯ

*В опытах на животных проведено доклиническое токсикологическое исследование растительного экстракта *Ferulla moschata*. Продемонстрирован актопротекторный эффект изучаемого экстракта в тестах на специализированном оборудовании.*

**Ключевые слова:** *экстракта *Ferulla moschata*, доклинические исследования, острая токсичность, актопротекторные эффекты.*

## ACUTE TOXICITY AND ACTOPROTECTIVE EFFECT OF FERULLA MOSCHATA PLANT EXTRACT

**TULYAGANOV BOBIR SOBIROVICH**

*Senior Researcher, Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent*

ORCID ID: 0009-0003-4861-1425

**VORONINA NATALYA VLADIMIROVNA**

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Tashkent  
pediatric Institute, Tashkent ORCID ID: 0000-0003-3353-6031*

### **ABSTRACT**

*A preclinical toxicological study of the plant extract of *Ferulla moschata* was conducted in animal experiments. The actoprotective effect of the studied extract was demonstrated in tests on specialized equipment.*

**Key words:** *Ferulla moschata extract, preclinical studies, acute toxicity, actoprotective effects.*

### **FERULLA MOSCHATA ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТИНИНГ ЎТКИР ТОКСИКЛИГИ ВА АКТОПРОТЕКТОРЛИК ТАЪСИРИ**

**ТУЛЯГАНОВ БОБИР СОБИРОВИЧ**

*катта илмий ходим, Тошкент фармацевтика институти,  
Тошкент. ORCID ID: 0009-0003-4861-1425*

**ВОРОНИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Тошкент педиатрия  
тиббиёт институти, Тошкент. ORCID ID: 0000-0003-3353-6031*

### **АННОТАЦИЯ**

*Тажибада ҳайвонларда *Ferulla moschata* ўсимлик экстрактининг клиник олди токсикологик тадқиқотлари ўтказилган. Махсус қурилмадаги тестларда ўрганилаётган экстрактнинг актопротекторлик таъсири кўрсатилган.*

**Калит сўзлар:** *Ferulla moschata* экстракти, клиник олди тадқиқотлар, ўткир токсиклик, актопротекторлик таъсири.

По данным ВОЗ (2011), почти 80% населения Земли использует в основном препараты растительного происхождения, и эта тенденция сохраняется и в настоящее время. Более того, отмечается широкое распространение употребления фито препаратов как в

профилактических целях, так и получения функциональных эффектов, в частности, повышения физической активности и поддержания высокой работоспособности. В этой связи перспективны научные исследования, направленные на изыскание отечественных лекарственных растений, обладающих функциональными эффектами воздействия на организм. Особое место отводится научным исследованиям выявления свойств природного сырья, влияющего на физическую выносливость организма, не приводящих к истощению его резервов, и не приводящих к деструктивным изменениям в организме в целом - [4, 8, 10].

*Ferula L.* один из распространенных в мире род лекарственных растений, имеющих около 170 видов. Великий целитель Авиценна широко рекомендовал ферулу при лечении кожных заболеваний, в частности витилиго, туберкулеза легких, болей в суставах, глистных заболеваний, при воспалительных процессах в желудочно-кишечного тракта, а также для очищения организма от солей и остатков пищи [1]. Научными исследованиями доказано, что *Ferula* являются богатейшим источником биологически активных веществ, эфирных масел, кумаринов, терпеноидов, флавоноидов и других природных соединений, влияние которых на организм человека еще далеко не выяснено - [2, 3, 6].

Объектом нашего исследования явилась фитосубстанция растения *Ferulla moschata* (далее ФМ), произрастающего в Узбекистане.

Целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности и влияния растительного экстракта *Ferulla moschata* на физическую активность, координацию и равновесие животных.

Для достижения цели решались следующие задачи: изучение острой токсичности растительного экстракта ФМ; оценивание силовой характеристики в тесте «Силы хватки лап» под влиянием

исследуемого экстракта; изучение влияния сухого экстракта растения ФМ в тесте «Вращающий стержень (Rota-rod)» на координированность и равновесие экспериментальных животных, а также определение влияния изучаемой субстанции на физическую активность лабораторных животных в тесте «Беговое колесо (колесо активности)».

**Материалы и методы исследований.** Исследования были проведены на 96 половозрелых крысах самцах массой тела 180-210 г. Научная работа на экспериментальных животных проведена согласно, требований Фармакологического Комитета Республики Узбекистан. При поступлении экспериментальных животные были помещены на двухнедельный карантин. Животные содержали в помещении с открытой системой при температуре 18-25°C, с естественным освещением, свободным доступом к воде и стандартному виварному корму. В ходе эксперимента отслеживали двигательную активность, свободное поведение, отдельно отмечали гибель животных.

Перед началом изучения специфической активности данной субстанции согласно требованиям Надлежащей лабораторной практики, или Good Laboratory Practice (НЛП, или GLP) проведена оценка общетоксического действия лекарственного растительного сырья. Исследования острой токсичности были проведены на 24 половозрелых белых крысах самцах, массой тела 180-210 г.

При изучении острой токсичности сухого экстракта ФМ, животные были разделены на 4 группы: 1-я, получавшая субстанцию однократно в дозе 500 мг/кг; 2-я, получавшая субстанцию однократно в дозе 1000 мг/кг; 3- получавшая субстанцию однократно в дозе 1500 мг/кг; 4- получавшая субстанцию однократно в дозе 2000 мг/кг. О токсическом действии препаратов судили по общему состоянию животных и их выживаемости - LD<sub>50</sub>.

Для изучения специфического действия животные были разделены на четыре группы для каждого теста; контрольную, 2-ю группу, получавшую субстанцию ФМ 100 мг/кг, 3-ю группу, получавшую субстанцию ФМ 200 мг/кг и 4-ю группу, получавшую экстракт элеутерококка 200 мг/кг.

Эксперименты были проведены с использованием принципов биоэтики согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или прочих научных исследованиях (Directive 2010/63/EU, Страсбург, 2010).

После окончания эксперимента на 15 сутки животных выводили декапитацией под хлоралгидратным наркозом. После эвтаназии проводили некропсию и исследование макроскопической картины внутренних органов.

Для количественных данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего.

В ходе эксперимента для оценки острой токсичности субстанции после ее введения учитывали общее поведение, окраску шерсти, состояние слизистых, дыхание, сердцебиение, двигательную активность и гибель крыс.

Установлено, что при введении субстанции ФМ в дозе 500 и 1000 мг/кг на массу животных никаких изменений не наблюдалось. Животные были активными, принимали воду и пищу, реагировали на внешние раздражители. Однако при введении субстанции ферулы в дозе 1500 и 2000 мг/кг на массу животного отмечалось заметное ограничение подвижности, дыхание становилось учащенным. Через 5–7 минут после орального введения исследуемого образца животные проявляли гиперактивность и возбудимость, которые сменялись проявлением седативного действия: расслаблением и снижением двигательной активности, вялостью. Следует также отметить, что после перорального введения больших доз

наблюдались слабость (астения), анорексия, снижение потребления воды. Наблюдаемые изменения продолжались в течении 35-45 мин, затем самостоятельно проходили и состояние животных возвращалось к исходному. При этом не было отмечено выраженных патологических реакций в поведении животных. При повышении дозы интенсивность вышеуказанных признаков увеличивалась, держалась длительно, животные становились пассивными, наблюдалось снижение подвижности и потребления корма. В течении эксперимента на острую токсичность гибели животных не отмечалось.

При изучении специфического действия сухого экстракта ФМ общее состояние и поведенческие реакции экспериментальных животных наблюдали через 1 час и 1-е, 7-е, 14-е сутки после введения исследуемой субстанции. В качестве препарата сравнения был выбран широко апробированный элеутерококка экстракт, так как он обладает стимулирующим действием на ЦНС, нормализует артериальное давление, повышает умственную и физическую активность, защищает организм от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, снимает раздражительность, помогает справиться с переутомлением, стрессами.

До тестирования животных на специальном лабораторном оборудовании и фиксации результатов проводили пробные ознакомительные попытки (тренировки) выполнения животными условий теста.

Нами применялся тест на силу хватки лап (Grip Strength Meter). Данный тест используется для оценки мышечной силы животных под влиянием исследуемого вещества. В процессе эксперимента животное тянет специальную решетчатую рукоятку для лап животного. По показаниям динамометра регистрируется усилие, необходимое для того, чтобы животное разжало пальцы кистей или стоп. Каждому

животному предоставляли 3 попытки, результаты которых усредняли.

Установка «Rota-rod» была использована для исследования общей двигательной активности (выносливости) и равновесия. Механизм представляет собой вращающийся стержень с лопастями (барабан) позволяющий одновременно проводить тестирование на 4-х крысах. Установка оснащена инфракрасными сенсорами для регистрации падения животных. При оценке показателей регистрировали время удержания на стержне. Каждому животному предоставляли 3 попытки, результаты которых усредняли.

Колесо для измерения активности у животного (колесо активности, вращающиеся колесо) позволяет фиксировать произвольную двигательную активность животных, которую оценивали по числу оборотов колеса. Колесо имело автоматический счетчик оборотов. Каждому животному предоставляли 3 попытки, результаты которых усредняли.

Статистические данные, полученные в результате исследования, были проанализированы с использованием пакета программ Windows Excel-2010 с помощью метода вариационной статистики (STATISTICA версия 6. StatSoft, inc. (2006)).

Результаты тестов показали следующее. Силу хватки передних лап (показатель мышечной силы сжатия) после введения ФМ, определяли на 1-е, 7-е и 14-е сутки эксперимента и сопоставляли с показателями животных, получавших препарат сравнения Элеутерококк (таблица 1).

**Таблица 1**

Сравнительная характеристика силы хватки передних лап в тесте Grip Strength Meter (в граммах)

День	Экспериментальные группы животных
------	-----------------------------------

	Контроль	ФМ 100 мг/кг	ФМ 200 мг/кг	Элеутерококк 200 мг/кг
1	5,2±0,65	2,8±0,3	2,1±0,3	7,8±0,8
7	6,2±0,7	8,5±0,8	9,3±0,8	9,8±1,2
14	7,2±0,7	10,2±0,7	11,8±0,8	12,8±0,9

Анализ полученных результатов показывает, что по сравнению с контролем при однократном применении ФМ 100 мг/кг и ФМ 200 мг/кг отмечается достоверное снижение силы хватки у экспериментальных животных. Однако при сравнении показателей контрольной группы животных с экспериментальной группой, получавших Элеутерококк 200 мг/кг, показатели последних достоверно выше. Картина результатов при семидневном введении исследуемых фитосубстанций была иная. Измерение силы хватки передних лап крыс показало рост показателей всех групп опытных животных по сравнению с аналогичными полученными в первые сутки. Однако при анализе показателей 7 дневного эксперимента удельная мышечная сила сжатия статистически значимо повышалась по сравнению с контрольной группой во всех экспериментальных группах (ФМ 100 мг/кг, ФМ 200 мг/кг, Элеутерококк 200 мг/кг) соответственно в 1,4;1,5 и 1,6 раз. Такая же тенденция сохранилась и на 14 день эксперимента. Показатели достоверно превышали величины контрольной группы во всех экспериментальных группах (ФМ 100 мг/кг, ФМ 200 мг/кг, Элеутерококк 200 мг/кг) соответственно в 1,4;1,6 и 1,8 раз.

Установка «Rota-rod» была использована для исследования общей двигательной активности (выносливости) и равновесия. Координация движений представляет собой сложную поведенческую область и может отражать баланс, мышечную силу и походку, а также сенсорную компетентность. Показатели оцениваются по

времени падения с вращающегося стержня. Результаты эксперимента представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика двигательной активности в тесте «Rota-rod» (в с)

День	Экспериментальные группы животных			
	Контроль	ФМ 100 мг/кг	ФМ 200 мг/кг	Элеутерококк 200 мг/кг
1	95,8±1,6	81,6±1,0	89,1±1,4	102,0±1,4
7	96,8±0,8	98,6±1,1	102,0±0,9	104,3±1,2
14	97,5±0,6	102,8±1,0	103,8±0,8	106,3±1,0

Тест на координацию «Rota-rod» при однократном введении препаратов показал, что испытуемый препарат ФМ 100 снижал координировать движений животных в 1,2 раза, а ФМ 200 – в 1,1 раз и в тоже время препарат сравнения повышал координацию животных в 1,1 раза. В эксперименте отмечалась прогрессия суммарного времени удержания животных на вращающемся стержне с первых по седьмые сутки исследования. Показатель координации движений ФМ100 недостоверно превысил показатели группы контроля, а ФМ 200 превысил его в 1,1 раз, но не достиг параметров препарата сравнения.

При проведении теста «Rota-rod» в экспериментальных группах на 14 сутки фиксировали повышение показателей по сравнению с контрольной при введении ФМ 100 в 1,05 раз, ФМ 200 1,06 раз, элеутерококка в 1,1 раза. При этом, значения экспериментальной группы были выше по сравнению с показателем контрольной группы соответствующего дня исследования при уровне значимости  $p \geq 0,05$ .

Произвольную двигательную активность животных тестировали на беговом вращающемся колесе по регистрации числа оборотов колеса однократно, на 7-ой и 14 день эксперимента (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика двигательной активности животных в тесте вращающееся колесо (в об/ч)

День	Экспериментальные группы животных			
	Контроль	ФМ 100 мг/кг	ФМ 200 мг/кг	Элеутерококк 200 мг/кг
1	40,1±0,8	25,5±5,2	18,0±5,8	44,6±1,73
7	39,6±0,6	43,0±1,2	45,2±1,2	46,6±1,2
14	41,8±1,0	47,2±1,0	49,0±1,2	50,7±0,95

Результаты теста вращающееся колесо при однократном введении тестируемого препарата следует считать недостоверными из-за отказов животных в 3-х кратном подходе выполнять тест. При этом двигательная активность животных, получавших препарат сравнения, была в 1,1 раз выше активности животных интактной группы.

Следует отметить, что несмотря на отказ тестирования в колесе, животные проявляли исследовательскую активность. Также отмечался более высокий уровень дефекаций, свидетельствующий об эмоциональной неустойчивости.

На 7 день эксперимента по сравнению с контролем все группы превысили показатели двигательной активности интактных крыс: ФМ 100 и ФМ 200 в 1,1 раз, группа сравнения в 1,2 раза.

На 14 день эксперимента по сравнению с контролем все группы превысили показатели двигательной активности интактных крыс.

Показатели ФМ 100 выросли по сравнению с контролем в 1,1 раз, а активность групп ФМ 200 и группы сравнения в 1,2 раза.

Особо следует отметить изменения в поведенческих реакциях животных во время эксперимента. Так в период однократного введения ФМ в экспериментальных дозах вызывало заторможенность, снижение спонтанной активности, взъерошенность шерстяного покрова, короткий груминг. Однако по мере длительности эксперимента отклонения в поведении животных доминировали резко выраженные возбудимость, атаки, укусы и преследование соперника; агрессивный груминг (покусывание морды, спины и загривка соперника). Выраженность агрессивного поведения в виде поз «боя самцов» (вставание самцов на задние лапы, стойка) усиливалась в зависимости от повышения дозы. На 14 день введения ФМ отмечалась гибель 2-х животных (одна особь в группе ФМ 100 и вторая - в группе ФМ 200).

Предполагаем, что подобная реакция животных вызвана тем, что в многокомпонентном составе растения *Ferula moschata*, произрастающего в Узбекистане, обнаружен пикротоксин (коккулин), представляющий собой ядовитое кристаллическое растительное соединение - [3, 6]. Ранее его использовали как противоядие при отравлениях депрессантами ЦНС, особенно барбитуратами - [9]. Механизм действия пикротоксина: неконкурентный антагонист неспецифических барбитуровых сайтов рецепторов ГАМК<sub>A</sub> (гамма-аминомасляной кислоты) за счет блокады хлорных каналов. Доказано, что ГАМК в ЦНС является тормозным нейромедиатором, регулирующим многие процессы – от мышечного тонуса до эмоциональных реакций - [5, 7, 9]. Взаимодействия с ГАМК, пикротоксин действует как стимулятор и конвульсант. В основном он влияет на центральную нервную систему, вызывая судороги и паралич дыхания в достаточно высоких дозах. В нашем

эксперименте в течении 14 дней предположительно происходит кумуляция химических соединений вводимой субстанции растения ФМ, в том числе и пикротоксина, который проявляет свою потенциальную токсичность у животных.

В этом аспекте необходимо проведение дальнейших углубленных исследований.

Выводы:

1. При изучении острой токсичности установлено, что однократное введение субстанции *Ferula moschata* в дозе 500, 1000, 1500, 2000 мг/кг не приводило к гибели животных. Значения  $LD_{50}$  экспериментально установить не удалось.

2. В течении всего эксперимента во всех тестах: в контроле и длительного применения препаратов *Ferula moschata* и Элеутерококк физическая активность всех крыс возрастала по сравнению с каждым из предыдущих испытаний, что может объясняется особенностями двигательного обучения.

3. Исследованиями влияния экспериментальных доз на состояние мышечной силы животных в тесте на силу хватки лап (Grip Strength Meter) выявлено, что при однократном применении ФМ 100 мг/кг и ФМ 200 мг/кг отмечается достоверное снижение силы хватки у экспериментальных животных. При многократном введении препаратов ФМ100, ФМ200, элеутерококк на фоне изменения в поведенческих реакциях животных удельная мышечная сила сжатия статистически значимо повышалась по сравнению с контрольной группой во всех экспериментальных группах.

4. Тест на координацию «Rota-rod» при однократном введении препаратов показал, что испытуемый препарат ФМ 100 снижал координировать движений животных в 1,2 раза, а ФМ 200 – в 1,1 раз и в тоже время препарат сравнения повышал координацию животных в 1,1 раза. При многократном ведении препаратов этом, значения

экспериментальной группы были выше по сравнению с показателем контрольной группы соответствующего дня исследования при уровне значимости  $p \geq 0,05$  на фоне измененных поведенческих реакций, но не превышал показатели препарата сравнения - элеутерококк.

5. Результаты исследования физической активности на тесте вращающееся колесо при однократном введении тестируемого препарата оказались недостоверными из-за отказов животных в 3-х кратном подходе выполнять тест. При этом животные проявляли исследовательскую активность и имели более высокий уровень дефекаций, свидетельствующий об эмоциональной неустойчивости. В тоже время двигательная активность животных, получавших препарат сравнения была в 1,1 раз выше активности животных интактной группы.

6. Исследования физической активности на тесте вращающееся колесо при многократном введении тестируемых субстанций на фоне измененных поведенческих реакций показали рост физической активности по сравнению с контрольной группой, но результаты не достигали показатели животных группы сравнения.

7. По мере длительности эксперимента отклонения в поведении животных доминировали резко выраженные возбудимость, агрессивный груминг. Выраженность агрессивного поведения в виде поз «боя самцов» усиливалась в зависимости от повышения дозы. Отмечалась гибель 2-х животных при многократном введении ФМ.

#### **Список литературы:**

1. Абу – Али ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки. Ташкент, 1956, - Т.2., - 428 с.
2. Нусратуллаева Ш.И., Мукумов И.У., Файзиева Х.И. Распространение и химический состав поликарпических растений семейства *Apiaceae* Lindl. в Кашкадарьинской области // Вестник науки. - 2020. - №3 (24). - С. 103-110.

3. Солиев А.Б., Мамадрахимов А.А., Турсунова М.Р., Мавлянов И.Р., Хожиметов А.А., Каримов М.Ш. Изучение химического состава подземной части растения ферула мускусная (*Ferula Moschata*) методами ГХ-МС И ВЭЖХ-МС // *Farmatsevtika journali*. – 2017. - №3. – P. 33-40.
4. Хабибуллин Р.М., Миронова И.В., Хабибуллин И.М. Применение адаптогенов растительного и животного происхождения на фоне повышенной физической нагрузке в тесте "плавание" // *Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана*. - 2022. - №1.
5. Bozzi Y., Casarosa S., Caleo M. Epilepsy as a neurodevelopmental disorder // *Front. Psychiatry*. – 2012. – № 3. - P.19.
6. Ergashova Sh. Biologically active compounds present in *ferula moschata* extracts // *Теория и практика современной науки*. - 2022. - №8 (86).
7. Khabibullin R.M., Mironova I.V., Derkho M.A., Strizhikov V.K. [et al.] Morphofunctional changes in the kidneys of mice with the use of adaptogens against the background of physical exertion // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. Ser. International Scientific and Practical Conference Biotechnology in the Agro-Industrial Complex and Sustainable Environmental Management". - 2020. - P. 12052.
8. Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABA<sub>A</sub> receptors. // *Progress in Neurobiology*. – 2002. – v. 67. – P.113-159.
9. Mahendra P., Bisht S. Anti-anxiety activity of *Coriandrum sativum* assessed using different experimental anxiety models // *Indian. J. Pharmacol.* -2011. - v. 43(5). - P.574-577.
10. Mohammad Amir, Manisha Vohra, Rojin G. Raj, Ian Osoro, Amit Sharma Adaptogenic herbs: A natural way to improve athletic performance // *Health Sciences Review*, - 2023. – v.7. doi:10.1016/j.hsr.2023.100092

УДК: 615.324

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДРЕВНЕЙ МЕДИЦИНЫ  
МИРОБАЛАНЫ БЕЛЛЕРИЧЕСКИЕ

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-165-181.

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

руководитель медицинского центра «Магия здоровья»,  
ассистент кафедры народной медицины и профессиональных  
болезней Бухарского государственного медицинского  
института. Город Бухара. Республика Узбекистан.

ORCID ID 0000-0002-2162-9823.

**БАЙМУРАДОВ РАДЖАБ САЙФИТДИНОВИЧ**

доцент кафедры физического воспитания и спорта  
Бухарского государственного Университета. Город Бухара.

Республика Узбекистан. ORCID ID 0000-0002-2650-7921.

**АННОТАЦИЯ**

***Terminalia bellerica Roxb (Combretaceae)***. Это крупное листопадное дерево семейства Гребенчатых. Плоды этого растения, под название балила всегда можно приобрести на рынках Центральной Азии у бакалейщиков, как лечебное средство. В древней медицине считали, что, если её съесть - сильно закрепляет, укрепляет аппетит и желудок. Выводит через понос черную и желтую желчь, останавливает испарение жидкостей, является лекарством от головной боли и геморроя. Чтобы отсрочить наступление старости, если вы в преклонном возрасте, а также, для укрепления нервов принимать порошок сухих миробаланов регулярно (21 день прием, 14 дней перерыв, курс повторить два раза). В древней аюрведической медицине балила считалась мощным омолаживающим растительным средством. Научные исследования показали, что плоды *Terminalia bellirica* обладают антиоксидантными, противовоспалительными, имму-

номодулирующими, антимикробными, гепатопротекторными, ренопротекторными, антидиабетическими, антигиперлипидемическими и противораковыми свойствами. Результаты экспериментального исследования показывают, что дубильные вещества *Terminalia bellirica* снижают легочное артериальное давление, снижают окислительный стресс во время высотной легочной гипертензии посредством регуляции Nrf2/НО-1 сигнального пути. Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования выявили у беллерических миробаланом гипоурекемические свойства. Водный экстракт *Terminalia bellerica* (ТВЕ) значительно снижает уровень мочевой кислоты без серьезных побочных эффектов у субъектов с гиперурикемией.

**Ключевые слова:** *Terminalia bellerica* Roxb (Combretaceae), *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb., миробаланы беллерические, древняя медицина, медицина Аюрведы, фитотерапия.

## MEDICINAL PRODUCT OF ANCIENT MEDICINE MYROBALANS BELLERIC

**KAROMATOV INOMJON DZHURAEVICH**

Head of the Medical Center "Health Magic," Assistant of the Department of Folk Medicine and Professional Diseases of the Bukhara State Medical Institute. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan.

ORCID ID 0000-0002-2162-9823

**BAYMURADOV RAJAB SAYFITDINOVICH**

Associate Professor, Department of Physical Education and Sports, Bukhara State University. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan. ORCID ID 0000-0002-2650-7921

## ABSTRACT

*Terminalia bellerica* Roxb (Combretaceae). It is a large deciduous tree of the Comb family. The fruits of this plant, under the name balila, can

always be purchased in the markets of Central Asia from grocers as a remedy. In ancient medicine, it was believed that if eaten, it strongly strengthens, strengthens appetite and stomach. It removes black and yellow bile through diarrhea, stops the evaporation of liquids, is a medicine for headache and hemorrhoids. To delay the onset of old age, if you are in old age, as well as, to strengthen your nerves, take dry myrobalan powder regularly (21 days of intake, 14 days of break, repeat the course twice). In ancient Ayurvedic medicine, balila was considered a powerful rejuvenating plant agent. Scientific studies have shown that *Terminalia bellirica* fruits have antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antimicrobial, hepatoprotective, renoprotective, anti-diabetic, anti-hyperlipidemic and anti-cancer properties. The results of the experimental study show that *Terminalia bellirica* tannins reduce pulmonary blood pressure, reduce oxidative stress during altitudinal pulmonary hypertension through regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway. Randomized, placebo-controlled clinical trials revealed hypouricemic properties in belleric myrobalan. The aqueous extract of *Terminalia bellerica* (TBE) significantly reduces uric acid levels without serious side effects in subjects with hyperuricemia.

**Keywords:** *Terminalia bellerica* Roxb (Combretaceae), *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb., belleric myrobalans, ancient medicine, Ayurveda medicine, herbal medicine.

## ҚАДИМГИ ТИББИЁТДАГИ ДОРИВОР ЎСИМЛИК – БАЛИЛА

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

«Магия здоровья» тиббий маркази бошлиғи, халқ таъабати ва касб касалликлари кафедраси ассистенти,  
Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш., Ўзбекистон  
Республикаси ORCID ID 0000-0002-2162-9823

**БАЙМУРАДОВ РАДЖАБ САЙФИТДИНОВИЧ**

Спорт фаолияти кафедраси доценти, Бухоро давлат университети. Бухоро ш., Ўзбекистон Республикаси

ORCID ID 0000-0002-2650-7921

**АННОТАЦИЯ**

***Terminalia bellerica Roxb (Combretaceae)***. Бу йирик баргли тароқсимон дарахтлар оиласига киради. Унинг балила деб номланувчи мевасини Марказий Осиёдаги савдогарлардан доривор восита сифатида сотиб олиш мумкин. Қадимги тиббиётда уни истеъмом қилиш иштаҳани очади, ошқозонни мустаҳкамлайди деб ҳисобланган. У ахлат орқали қора ва сариқ сафрони чиқаради, танадан суюқлик парланишини тўхтатади, бош оғриғи ва бавосилга қарши дори ҳисобланади. Қарилликни кечиктириш, қариларда эса асабни мустаҳкамлаш учун балиланинг қуруқ кукунини доимий истеъмом қилиш керак (21 кун ичиш, 14 кун танаффус, курсни 2 марта такрорлаш). Қадимги аюрведа тиббиётида балила кучли ёшартирувчи восита ҳисобланган. Илмий тадқиқотлар *Terminalia bellirica* нинг меваси антиоксидант, яллиғланишга қарши, иммун стимулловчи, микробларга қарши, гепатопротектор, ренопротектор, антидиабетик, антигиперлипидемик, ўсмага қарши хусусиятларга эгаллигини кўрсатади. Экспериментал тадқиқотлар натижалари кўрсатишича, *Terminalia bellirica* нинг фойдали моддалари ўпка артериал босимини туширади, Nrf2/НО-1 сигнал йўлини бошқариш орқали баландликдаги ўпка гипертензиясида оксидланишли стрессни пасайтиради. Рандомизирланган клиник тадқиқотлар балилада гипоурекемик хусусиятларни аниқлади. *Terminalia bellerica* нинг сувли экстракти гиперурикемиядан азият чекувчи беморларда жиддий салбий таъсирларсиз сийдик кислота даражасини туширади.

**Калит сўзлар:** *Terminalia bellerica* Roxb (*Combretaceae*), *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb., балила, қадимги тиббиёт, Аюрведа тиббиёти, фитотерапия

**Terminalia bellerica Roxb (Combretaceae), Terminalia bellirica (Gaertn.) Roxb.** Это крупное листопадное дерево семейства Гребенчатых. Распространен на равнинах и нижних холмах в Южной и Юго-Восточной Азии, где его также выращивают как кустарниковое дерево. Базовым названием является *Myrobalanus bellirica* Gaertn. Уильям Роксбург перевел *M. bellirica* в *Terminalia* как "*T. bellerica* (Gaertn.) Roxb." Эта орфографическая ошибка сейчас широко используется, вызывая путаницу. Правильное название - *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. Плоды этого растения, под название балила всегда можно приобрести на рынках Центральной Азии у бакалейщиков, как лечебное средство.

Наряду с другими миробаланами беллерические миробаланы широко использовались в древней медицине.

#### **Химический состав**

В плодах *Terminalia bellerica* определены таннилигнан 9-О-β-глюкозид, 2- (β-глюкопиранозил) -3-изоксазолин-5-он – [38], эпикатехин-3-галлат, эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин – [9], изоругозин А, β -1,2,3,6-тетрагаллоил-D-глюкоза, чебулиновая кислота, 1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-β-D-глюкоза, чебулагеновая кислота – [14; 10; 2].

В листьях растения выделены эллагитаннины, такие как корилагин, чебулагеновая кислота, галлоилпуникалагин и дигаллоилгексагидроксифеноилгексозид – [54].

Древняя медицина определяла натуру балилы как холодную в I и сухую во II степени.

Если её съесть - сильно закрепляет, укрепляет аппетит и желудок. Выводит через понос черную и желтую желчь, останавливает испарение жидкостей, является лекарством от головной боли и геморроя. – [4].

Если её раскалить пока не запахнет и ввести в глаза как сурьму - остановит слезотечение. Но, её прием во внутрь сильно закрепляет. При этом нужно принимать мёд.

Доза её за день до 10,5 гр. Балилу можно заменить 1/3 веса порошком омулы или равным количеством цветков хны или 1/6 части черной халилы.

Если ежедневно пить 1,5-2 гр. балилы, с равным количеством сахара и теплой воды укрепит зрение, остановит слюнотечение, улучшит цвет кожи, вылечит водянку, ветряной геморрой, выведет медленно и без вреда жидкую флегму и желчь – [2; 3].

При использовании миробаланов, их слишком много не толкут и не кипятят – расколов на 4-5 кусков замачивают в воде и эту воду пьют.

Условие для их приема - нужно перемешать с маслом сладкого миндаля, чтобы не испортился его состав. Для семян - 0,25- 0,5 гр. сухого порошка советовали принимать с медом или с горячим красным вином. Если растолочь и намазать на зубы и десна укрепит их и остановит кровотечение – [2; 3].

В древней аюрведической медицине балила считалась мощным омолаживающим растительным средством.

При головных болях советовали принимать по 1 гр. сухого порошка, за пол часа до еды. Они способствуют укреплению зрения, прекращают слезотечение. Для этого нужно растолочь их в мелкий порошок, просеять через мелкое сито, вводить маленькими порциями в глаза.

Чтобы отсрочить наступление старости, если вы в преклонном возрасте, а также, для укрепления нервов принимать порошок сухих миробаланов регулярно (21 день прием, 14 дней перерыв, курс повторить два раза) – [2; 4].

При опухоли молочной железы порошок плодов балилы растолочь с изюмом 1:1 и приложить к месту опухоли, можно также прибавлять в эту смесь еще некоторые противоопухолевые компоненты, например, аконит, болиголов и др.

Для укрепления желудка и устранения его слабости и прекращения влажных выделений, а также слюнотечения - принимать по 2-3 гр. сухого порошка в день.

При геморрое и при всех видах болезнях кишечника, при внутреннем кровотечении - принимать перед едой отвар или сухой порошок от 0,25-0,5 гр.

Для укрепления мышц тела - принимать ежедневно по 0,5-1,0 гр. сухого порошка перед едой – [2; 3].

Они входят в состав лекарств для лечения слоновой болезни.

Регулярный прием беллерических миробаланов улучшает голос и зрение, способствует росту волос и долгожительству.

При легочных болезнях, кашле, болях в горле, ларингитах, катаре принимать следующую смесь: 1 часть миробаланов, 10 частей меда и 5 частей молотых грецких орехов. Принимать по пол чайной ложке, перед сном, с горячим чаем из трав.

Может являться одновременно как сильным послабляющим, так и сильным вяжущим средством, очищая при этом скопления в толстом кишечнике и повышая его тонус – [2; 3].

Миробаланы эффективны при различного рода камнях, скоплениях в пищеварительном тракте, мочевых и дыхательных путях; растворяют и удаляют эти образования из организма, изгоняют паразитов.

Аюрведическая медицина считала противопоказанием для приема балилы астму, повышенную активность легких, проявляющуюся в виде воспаления легких с сильным кашлем и обильным выделением мокроты.

При этом лучше всего сделать смесь: 1 часть миробаланов, 10 частей меда и 5 частей молотых грецких орехов. Принимать по ½ чайной ложке, перед сном, с горячим чаем из трав – [2; 3].

Научные исследования показали, что плоды *Terminalia bellirica* обладают антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антимикробными, гепатопротекторными, ренопротекторными, антидиабетическими, антигиперлипидемическими и противораковыми свойствами – [20].

Современные исследования беллерических миробаланов открыли их антимуtagenные свойства – [41; 29]. Миробаланы эмблические также обладают выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами – [48; 23; 19; 40; 39; 18; 27]. Выявлены также противоболевые свойства беллерических миробаланов – [30].

*Terminalia bellirica* может быть многообещающим нутрицевтиком для здоровья волос, поскольку он способствует росту волос в моделях, подобных андрогенной алопецией, *in vitro* и *in vivo* – [59].

Прием экстракта *Terminalia bellirica* может предотвратить инфекцию *Salmonella Typhimurium* путем ослабления кишечных физических и иммунологических барьеров и нормализации микробиоты кишечника – [32]. Плоды *T. bellirica* являются потенциальным источником для разработки антибактериальных препаратов широкого спектра действия против бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, которые нетоксичны для клеток млекопитающих и придают пользу здоровью благодаря высокой антиоксидантной активности – [15]. Индийские исследователи

определили бактерицидные и бактериостатические свойства беллерических миробаланов против возбудителя брюшного тифа – [37]. Экстракты растения обладают выраженными антиплазмодиевыми свойствами – [47].

Исследования показали, что *T. bellerica* была эффективна против всех трех псевдовирусов ВИЧ-1 – [25].

Благодаря антиоксидантным свойствам, экстракты плодов растения оказывают и антидиабетическое воздействие – [49; 40]. Октил галлат, выделенный из коры плодов беллерических миробаланов обладает выраженными антидиабетическими свойствами – [33; 34].

Спиртовой экстракт плодов беллерических миробаланов оказывает антуйльцерогенное воздействие – [24]. Экстракты беллерических миробаланов предупреждают побочное воздействие на слизистую желудка индометацина – [8].

Этанольный экстракт *Terminalia bellirica* эффективен как терапевтическое средство при НАЖБП путем ремоделирования состава кишечной микробиоты и модуляции метаболитов фекального метаболизма хозяина – [60].

Экстракт *Terminalia bellirica* ингибирует воспалительный ответ и выработку активных форм кислорода в TNP-1 макрофагах – [28; 55].

Исследования показали, что экстракты беллерических миробаланов оказывают бронхорасширяющее воздействие посредством блокады мускариновых, холинергических рецепторов – [17; 31].

Индийские врачи определили противоопухолевые свойства экстрактов беллерических миробаланов – [45; 16]. Экспериментальные исследования показали, что танины *Terminalia bellirica* в качестве многообещающего противоракового агента опосредует его противоопухолевые эффекты путем ремоделирования иммуносупрессивной микроокружения опухоли, указывая на его потенциал в

иммунотерапии гепатоцеллюлярной карциномы – [11; 12]. Как октилгаллат, так и галловая кислота *Terminalia bellirica* могут быть дополнительно изучены как химиотерапевтические природные препараты для их способности предотвращать прогрессирование рака молочной железы – [50; 58]. Исследования показали, что *T. bellirica* ингибирует рост раковых клеток и вызывает апоптотическую гибель клеток – [43].

Наличие галловой кислоты в экстракте *Terminalia bellirica* вызывает окислительное расстройство в раковых клетках полости рта и способствует запрограммированной гибели клеток, которая имеет потенциальную терапевтическую ценность против плоскоклеточного рака полости рта – [44].

Благодаря дубильным веществам миробаланы беллерические обладают антидиарейными свойствами – [42]. Этилацетатный экстракт плодов резко замедлил окислительный стресс и воспалительный процесс у мышей язвенным колитом, о чем свидетельствует снижение активности миелопероксидазы и малондиальдегида и повышение уровня глутатиона и каталазы путем снижения концентрации IL-6, IL-1  $\beta$ , TNF-  $\alpha$  и NO у мышей UC, а также путем регуляции ключевых белков в пути IL-6/JAK2/STAT3, также поддерживал гомеостаз кишечника, регулируя структуру кишечной флоры – [35].

Результаты экспериментального исследования показывают, что дубильные вещества *Terminalia bellirica* снижают легочное артериальное давление, снижают окислительный стресс во время высотной легочной гипертензии посредством регуляции Nrf2/НО-1 сигнального пути – [7].

Исследования показали, что *Terminalia bellirica* может уменьшить сокращения матки и кишечника, вызванные спазмогенами – [56].

Беллерические миробаланы обладают гиполипидемическими свойствами – [51]. Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования выявили у беллерических миробаланом гипоурекемические свойства – [57]. Водный экстракт *Terminalia bellerica* (ТВЕ) значительно снижает уровень мочевой кислоты без серьезных побочных эффектов у субъектов с гиперурикемией – [36; 46].

Экспериментальные исследования указывают на ранозаживляющую эффективность плодового этанольного экстракта *Terminalia bellerica* и галловой кислоты у диабетических животных – [52].

Экстракты эллагиновой кислоты и плодов *T. bellirica* способны снижать окислительный стресс и гепатотоксичность, возникающие при длительном использовании диклофенака и ациклофенака – [22; 6; 21; 5].

Плоды *T. bellirica* обладают глубоким потенциалом для лечения кардиотоксичности, вызванной доксорубицином и изопротеренолом – [13; 1; 5].

Ацетоновый экстракт плодов *Terminalia bellirica* предупреждает поражение печеночной ткани тетрахлор метаном – [26].

Исследования не выявили никаких токсических воздействий беллерических миробаланов в дозах 300, 600 и 1,200 мг/кг – [53].

### **Список литературы:**

1. Ашурова Н.А., Туксанова З.И. Сочетанное применение лекарственных трав с химиотерапевтическим средством доксорубицин //Биология и интегративная медицина 2019, 8 (36), 26-38.
2. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства Бухара 2012.
3. Кароматов И.Д. Фитотерапия – руководство для врачей Бухара 2018, том 2

4. Кароматов И.Д., Давлатова М.С. Миробаланы беллерические (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина 2017, 11(17), 39-48.

5. Кароматов И., Рахматова М., Жалолова З. Лекарственные растения и медикаменты. Mauritius LAP LAMBERT Academic Publishing 2020.

6. Кароматов И.Д., Бадриддинова М.Н. Сочетание фитопрепаратов с современными медикаментами (обзор литературы - Современная наука- обществу XXI века. Книга 2 Ставрополь «Логос» 2015, глава VI, 181-202.

7. Aimaier S., Tao Y., Lei F., Yupeng Z., Wenhui S., Aikemu A., Maimaitiyiming D. Protective effects of the *Terminalia bellirica* tannin-induced Nrf2/HO-1 signaling pathway in rats with high-altitude pulmonary hypertension. //BMC Complement. Med. Ther. 2023 May 6; 23(1): 150. doi: 10.1186/s12906-023-03981-2.

8. Bhattacharya S., Chaudhuri S.R., Chattopadhyay S., Bandyopadhyay S.K. Healing Properties of Some Indian Medicinal Plants against Indomethacin-Induced Gastric Ulceration of Rats //J. Clin. Biochem. Nutr. 2007, Sep., 41(2), 106-114.

9. Bodiga V.L., Vemuri P.K., Kudle M.R., Bodiga S. Zinc ionophores isolated from *Terminalia bellirica* fruit rind extract protect against cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. //Bioorg. Med. Chem. 2021 Sep 15; 46: 116394. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116394.

10. Chaliha B., Kotoky R., Saikia D., Nath S.C., Saikia S.P. Oleic Acid Rich Tree-borne Oilseeds from Forests of Assam, India. //J. Oleo Sci. 2020; 69(2): 105-114. doi: 10.5650/jos.ess19228.

11. Chang Z., Jian P., Zhang Q., Liang W., Zhou K., Hu Q., Liu Y., Liu R., Zhang L. Tannins in *Terminalia bellirica* inhibit hepatocellular carcinoma growth by regulating EGFR-signaling and tumor immunity. //Food Funct. 2021 Apr 26; 12(8): 3720-3739. doi: 10.1039/d1fo00203a.

12. Chang Z., Zhang Q., Hu Q., Liu Y., Zhang L., Liu R. Tannins in *Terminalia bellirica* inhibits hepatocellular carcinoma growth via re-educating tumor-associated macrophages and restoring CD8<sup>+</sup>T cell function. //Biomed. Pharmacother. 2022 Oct; 154: 113543. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113543.

13. Chaudhary R., Singh R., Verma R., Kumar P., Kumar N., Singh L., Kumar S.S. Investigation on protective effect of *Terminalia bellirica* (Roxb.) against drugs induced cardiotoxicity in wistar albino rats. //J. Ethnopharmacol. 2020 Oct 28; 261: 113080. doi: 10.1016/j.jep.2020.113080.

14. Chen Y., Zhou G., Ma B., Tong J., Wang Y. Active Constituent in the Ethyl Acetate Extract Fraction of *Terminalia bellirica* Fruit Exhibits Antioxidation, Antifibrosis, and Proapoptosis Capabilities In Vitro. //Oxid.

Med. Cell. Longev. 2019 May 9; 2019:5176090. doi: 10.1155/2019/5176090.

15. Dharmaratne M.P.J., Manoraj A., Thevanesam V., Ekanayake A., Kumar N.S., Liyanapathirana V., Abeyratne E., Bandara B.M.R. Terminalia bellirica fruit extracts: in-vitro antibacterial activity against selected multidrug-resistant bacteria, radical scavenging activity and cytotoxicity study on BHK-21 cells. //BMC Complement. Altern. Med. 2018 Dec 7; 18(1): 325. doi: 10.1186/s12906-018-2382-7.

16. Diab K.A., Guru S.K., Bhushan S., Saxena A.K. In Vitro Anticancer Activities of Anogeissus latifolia, Terminalia bellerica, Acacia catechu and Moringa oleifera Indian Plants //Asian. Pac. J. Cancer. Prev. 2015, 16(15), 6423-6428.

17. Gilani A.H., Khan A.U., Ali T., Ajmal S. Mechanisms underlying the antispasmodic and bronchodilatory properties of Terminalia bellerica fruit //J. Ethnopharmacol. 2008, Mar 28, 116(3), 528-538.

18. Guerrini A., Mancini I., Maietti S., Rossi D., Poli F., Sacchetti G., Gambari R., Borgatti M. Expression of pro-inflammatory interleukin-8 is reduced by ayurvedic decoctions //Phytother. Res. 2014, Aug., 28(8), 1173-1181.

19. Guleria S., Tiku A.K., Rana S. Antioxidant activity of acetone extract/fractions of Terminalia bellerica Roxb. Fruit //Indian J. Biochem. Biophys. 2010, Apr., 47(2), 110-116.

20. Gupta A., Kumar R., Bhattacharyya P., Bishayee A., Pandey A.K. Terminalia bellirica (Gaertn.) roxb. (Bahera) in health and disease: A systematic and comprehensive review. //Phytomedicine. 2020 Oct; 77: 153278. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153278.

21. Gupta A., Kumar R., Ganguly R., Singh A.K., Rana H.K., Pandey A.K. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of Terminalia bellirica and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity. //Toxicol. Rep. 2020 Dec 24; 8: 44-52. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.12.010.

22. Gupta A., Pandey A.K. Aceclofenac-induced hepatotoxicity: An ameliorative effect of Terminalia bellirica fruit and ellagic acid. //World J. Hepatol. 2020 Nov 27; 12(11): 949-964. doi: 10.4254/wjh.v12.i11.949.

23. Hazra B., Sarkar R., Biswas S., Mandal N. Comparative study of the antioxidant and reactive oxygen species scavenging properties in the extracts of the fruits of Terminalia chebula, Terminalia bellerica and Emblica officinalis - //BMC Complement. Altern. Med. 2010. May 13, 10(1), 20.

24. Jawanjal H., Rajput M.S., Agrawal P., Dange V. Pharmacological evaluation of fruits of Terminalia bellerica Roxb. for antiulcer activity //J. Complement. Integr. Med. 2012, Jun 18, 9(1), Article 9.

25. Jayasundar R., Ghatak S., Makhdoomi M.A., Luthra K., Singh A., Velpandian T. Challenges in integrating component level technology and system level information from Ayurveda: Insights from NMR phytometabolomics and anti-HIV potential of select Ayurvedic medicinal plants. //J. Ayurveda Integr. Med. 2019 Apr-Jun; 10(2): 94-101. doi: 10.1016/j.jaim.2017.06.002.

26. Jayesh K., Helen L.R., Vysakh A., Binil E., Latha M.S. Protective Role of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb Fruits Against CCl<sub>4</sub> Induced Oxidative Stress and Liver Injury in Rodent Model. //Indian J. Clin. Biochem. 2019 Apr; 34(2): 155-163. doi: 10.1007/s12291-017-0732-8.

27. Jayesh K., Helen L.R., Vysakh A., Binil E., Latha M.S. Ethyl acetate fraction of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruits inhibits proinflammatory mediators via down regulating nuclear factor-κB in LPS stimulated Raw 264.7 cells - //Biomed. Pharmacother. 2017, Nov., 95, 1654-1660.

28. Jayesh K., Karishma R., Vysakh A., Gopika P., Latha M.S. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb fruit exerts anti-inflammatory effect via regulating arachidonic acid pathway and pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. //Inflammopharmacology. 2018 Jul 12. doi: 10.1007/s10787-018-0513-x.

29. Kaur S., Arora S., Kaur S., Kumar S. Bioassay-guided isolation of antimutagenic factors from fruits of *Terminalia bellerica* - //J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 2003, 22(1), 69-76.

30. Kaur S., Jaggi R.K. Antinociceptive activity of chronic administration of different extracts of *Terminalia bellerica* Roxb. and *Terminalia chebula* Retz. Fruits //Indian. J. Exp. Biol. 2010, Sep., 48(9), 925-930.

31. Khan A.U., Gilani A.H. Natural Products Useful in Respiratory Disorders: Focus on Side-Effect Neutralizing Combinations //Phytother. Res. 2015, Jun 10.,

32. Kong Q., Shang Z., Liu Y., Fakhar-E-Alam Kulyar M., Suo-Lang S., Xu Y., Tan Z., Li J., Liu S. Preventive effect of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. extract on mice infected with *Salmonella Typhimurium*. //Front Cell. Infect. Microbiol. 2023 Jan 9; 12: 1054205. doi: 10.3389/fcimb.2022.1054205.

33. Latha R.C., Daisy P. Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from *Terminalia bellerica* Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats //Chem. Biol. Interact. 2011, Jan 15, 189(1-2), 112-118.

34. Latha R.C., Daisy P. Therapeutic potential of octyl gallate isolated from fruits of *Terminalia bellerica* in streptozotocin-induced diabetic rats //Pharm. Biol. 2013, Jun., 51(6), 798-805.

35. Li Y.Y., Cui Y., Dong W.R., Liu T.T., Zhou G., Chen Y.X. *Terminalia bellirica* Fruit Extract Alleviates DSS-Induced Ulcerative

Colitis by Regulating Gut Microbiota, Inflammatory Mediators, and Cytokines. //Molecules. 2023 Jul 31; 28(15): 5783. doi: 10.3390/molecules28155783.

36. Lin Y.J., Lin S.Y., Lin C.H., Wang S.T., Chang S.S. Evaluation of urate-lowering therapy in hyperuricemia patients: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. //Clin. Rheumatol. 2020 May; 39(5): 1633-1648. doi: 10.1007/s10067-019-04893-8.

37. Madani A., Jain S.K. Anti-Salmonella activity of Terminalia bellerica: in vitro and in vivo studies //Indian J. Exp. Biol. 2008, Dec., 46(12), 817-821.

38. Manome T., Hara Y., Ahmed F., Sadhu S.K., Ishibashi M. Thannilignan glucoside and 2-( $\beta$ -glucopyranosyl)-3-isoxazolin-5-one derivative, two new compounds isolated from Terminalia bellirica. //J. Nat. Med. 2022 Mar; 76(2): 482-489. doi: 10.1007/s11418-021-01593-z.

39. Nampoothiri S.V., Binil Raj S.S., Prathapan A., Abhilash P.A., Arumughan C., Sundaresan A. In vitro antioxidant activities of the methanol extract and its different solvent fractions obtained from the fruit pericarp of Terminalia bellerica //Nat. Prod. Res. 2011, Feb., 25(3), 277-287.

40. Nampoothiri S.V., Prathapan A., Cherian O.L., Raghu K.G., Venugopalan V.V., Sundaresan A. In vitro antioxidant and inhibitory potential of Terminalia bellerica and Emblica officinalis fruits against LDL oxidation and key enzymes linked to type 2 diabetes - //Food Chem. Toxicol. 2011, Jan., 49(1), 125-131.

41. Padam S.K., Grover I.S., Singh M. Antimutagenic effects of polyphenols isolated from Terminalia bellerica myroblan in Salmonella typhimurium //Indian J. Exp. Biol. 1996, Feb., 34(2), 98-102.

42. Pandey G., Gupta S.S., Bhatia A., Sidhu O.P., Rawat A.K., Rao C.V. Grilling enhances antidiarrheal activity of Terminalia bellerica Roxb. fruits //J. Ethnopharmacol. 2017, Apr 18, 202, 63-66.

43. Parmar M.P., Waghela B.N., Vaidya F.U., Pathak C., Parmar D.V. Evaluation of antimitotic activity of herbal extracts using plant-based model systems and their cytotoxic potential against human colon carcinoma cells. //J. Cancer. Res. Ther. 2021 Oct-Dec; 17(6): 1483-1490. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_853\_19.

44. Patra S., Panda P.K., Naik P.P., Panigrahi D.P., Praharaj P.P., Bhol C.S., Mahapatra K.K., Padhi P., Jena M., Patil S., Patra S.K., Bhutia S.K. Terminalia bellirica extract induces anticancer activity through modulation of apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma. //Food Chem. Toxicol. 2020 Feb; 136: 111073. doi: 10.1016/j.fct.2019.111073.

45. Pfundstein B., El Desouky S.K., Hull W.E., Haubner R., Erben G., Owen R.W. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian

medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities //Phytochemistry. 2010, Jul., 71(10), 1132-1148.

46. Pingali U., Nutalapati C., Koilagundla N., Taduri G. A randomized, double-blind, positive-controlled, prospective, dose-response clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of an aqueous extract of *Terminalia bellerica* in lowering uric acid and creatinine levels in chronic kidney disease subjects with hyperuricemia. //BMC Complement. Med. Ther. 2020 Sep 15; 20(1): 281. doi: 10.1186/s12906-020-03071-7.

47. Pinmai K., Hiriote W., Soonthornchareonnon N., Jongsakul K., Sireeratawong S., Tor-Udom S. In vitro and in vivo antiplasmodial activity and cytotoxicity of water extracts of *Phyllanthus emblica*, *Terminalia chebula*, and *Terminalia bellerica* //J. Med. Assoc. Thai. 2010, Dec., 93 Suppl 7, 120-126.

48. Sabu M.C., Kuttan R. Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their anti-oxidant property – //J. Ethnopharmacol. 2002, Jul., 81 (2), 155-160.

49. Sabu M.C., Kuttan R. Antidiabetic and antioxidant activity of *Terminalia bellerica* Roxb. //Indian J. Exp. Biol. 2009, Apr., 47(4), 270-275.

50. Sales M.S., Roy A., Antony L., Banu S.K., Jeyaraman S., Manikkam R. Octyl gallate and gallic acid isolated from *Terminalia bellarica* regulates normal cell cycle in human breast cancer cell lines. //Biomed. Pharmacother. 2018 Jul; 103: 1577-1584. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.182.

51. Saravanan S., Srikumar R., Manikandan S., Jeya Parthasarathy N., Sheela Devi R. Hypolipidemic effect of triphala in experimentally induced hypercholesteremic rats //Yakugaku Zasshi. 2007, Feb., 127(2), 385-388.

52. Singh M.P., Gupta A., Sisodia S.S. Wound healing activity of *Terminalia bellerica* Roxb. and gallic acid in experimentally induced diabetic animals. //J. Complement. Integr. Med. 2019 Sep 7; 17(2):/j/jcim.2020.17.issue-2/jcim-2019-0133/jcim-2019-0133.xml. doi: 10.1515/jcim-2019-0133.

53. Sireeratawong S., Jaijoy K., Panunto W., Nanna U., Lertprasertsuke N., Soonthornchareonnon N. Acute and chronic toxicity studies of the water extract from dried fruits of *Terminalia bellerica*(Gaertn.) Roxb. In Spargue-Dawley rats //Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. 2012, Dec 31, 10(2), 223-231.

54. Sobeh M., Mahmoud M.F., Hasan R.A., Abdelfattah M.A.O., Osman S., Rashid H.O., El-Shazly A.M., Wink M. Chemical composition, antioxidant and hepatoprotective activities of methanol extracts from leaves of *Terminalia bellirica* and *Terminalia sericea* (Combretaceae). //PeerJ. 2019 Feb 27; 7: e6322. doi: 10.7717/peerj.6322.

55. Tanaka M., Kishimoto Y., Sasaki M., Sato A., Kamiya T., Kondo K., Iida K. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. Extract and Gallic Acid Attenuate LPS-Induced Inflammation and Oxidative Stress via MAPK/NF- $\kappa$ B and Akt/AMPK/Nrf2 Pathways. //Oxid Med. Cell. Longev. 2018 Nov 8; 2018:9364364. doi: 10.1155/2018/9364364.

56. Tiwari B.R., Naseeruddin Inamdar M., Orfali R., Alshehri A., Alghamdi A., Almadani M.E., Alshehri S., Imam Rabbani S., Mohammed Basheeruddin Asdaq S. Comparative evaluation of the potential antispasmodic activity of Piper longum, Piper nigrum, Terminalia bellerica, Terminalia chebula, and Zingiber officinale in experimental animals. //Saudi Pharm. J. 2023 Sep; 31(9): 101705. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101705.

57. Usharani P., Nutalapati C., Pokuri V.K., Kumar C.U., Taduri G. A randomized, double-blind, placebo-, and positive-controlled clinical pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of standardized aqueous extracts of Terminalia chebula and Terminalia bellerica in subjects with hyperuricemia //Clin. Pharmacol. 2016, Jun 22, 8, 51-59.

58. Vijayalakshmi P., Indu S., Ireen C., Manjunathan R., Rajalakshmi M. Octyl Gallate and Gallic Acid Isolated from Terminalia bellirica Circumvent Breast Cancer Progression by Enhancing the Intrinsic Apoptotic Signaling Pathway and Elevating the Levels of Anti-oxidant Enzymes. //Appl. Biochem. Biotechnol. 2023 Mar 29. doi: 10.1007/s12010-023-04450-9.

59. Woo M.J., Kang H.Y., Paik S.J., Choi H.J., Uddin S., Lee S., Kim S.Y., Choi S., Jung S.K. The In Vivo and In Vitro Effects of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. Fruit Extract on Testosterone-Induced Hair Loss. //J. Microbiol. Biotechnol. 2023 Nov 28; 33(11): 1467-1474. doi: 10.4014/jmb.2306.06004.

60. Zhang B., Luo X., Han C., Liu J., Zhang L., Qi J., Gu J., Tan R., Gong P. Terminalia bellirica ethanol extract ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in mice by amending the intestinal microbiota and faecal metabolites. //J. Ethnopharmacol. 2023 Apr 6; 305: 116082. doi: 10.1016/j.jep.2022.116082.

УДК: 615.324

**КАБУЛЬСКИЕ МИРОБАЛАНЫ – ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СВОЙСТВ ДРЕВНЕЙШЕГО ЛЕЧЕБНОГО  
РАСТЕНИЯ**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-182-223.

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

*руководитель медицинского центра «Магия здоровья»,  
ассистент кафедры народной медицины и профессиональных  
болезней Бухарского государственного медицинского  
института. Город Бухара. Республика Узбекистан.*

*ORCID ID 0000-0002-2162-9823.*

**БАЙМУРАДОВ РАДЖАБ САЙФИТДИНОВИЧ**

*доцент кафедры физического воспитания и спорта  
Бухарского государственного Университета. Город Бухара.*

*Республика Узбекистан. ORCID ID 0000-0002-2650-7921.*

**КОМИЛОВ САФАР ОРТИКОВИЧ**

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
факультетской и госпитальной хирургии, урологии Бухарского  
медицинского института, город Бухара, Республика Узбекистан,*

*ORCID ID 0000-0002-8524-7517*

**АННОТАЦИЯ**

*Кабульские миробаланы используют как лечебное средство с глубокой древности. Они были популярны в медицине Аюрведы, китайской и тибетской народной медицине. В тибетской медицине кабульские миробаланы называли Царем Лекарств. Популярны кабульские миробаланы были и в древнеперсидской медицине. Древняя медицина считала, что миробаланы питают мозг и нервы, наделяют энергией чистого сознания. Они оказывают омолаживающее, тонизирующее, вяжущее, послабляющее, отхаркивающее, противоглистное действие. Кабульские миробаланы улуч-*

шают тембр голоса, зрение, способствуют долголетию, повышают интеллект, наделяют мудростью. Современные научные исследования показали наличие антиоксидантных, антибактериальных, противоопухолевых, нейропротективных, противовоспалительных, антидиабетических, гепатопротективных, антимутагенных, антипролиферативных, радиопротективных, кардиопротективных, анти-артритических, антикариесных, ранозаживляющих свойств. Проведенные многочисленные клинические, рандомизированные, контролируемые исследования показали эффективность и безопасность препаратов кабульских миробаланов при лечении ряда заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, кожных заболеваниях, в опухолевых заболеваниях.

**Ключевые слова:** *Terminalia chebula Retz.*, миробаланы кабульские, медицина Аюрведы, древняя медицина, фитотерапия, растительные геропротекторы.

## **KABUL MIROBALANS - STUDIES OF MEDICINAL PROPERTIES OF THE OLDEST MEDICINAL PLANT**

**KAROMATOV INOMJON DZHURAEVICH**

*Head of the Medical Center "Health Magic," Assistant of the Department of Folk Medicine and Professional Diseases of the Bukhara State Medical Institute. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan.*

ORCID ID 0000-0002-2162-9823.

**BAYMURADOV RAJAB SAYFITDINOVICH**

*Associate Professor, Department of Physical Education and Sports, Bukhara State University. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan. ORCID ID 0000-0002-2650-7921.*

**KOMILOV SAFAR ORTIKOVICH**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,*

Department of Faculty and Hospital Surgery, Urology,  
Bukhara Medical Institute, Bukhara, Republic of Uzbekistan,  
ORCID ID 0000-0002-8524-7517

### ABSTRACT

*Kabul mirobalans have been used as a medical remedy since ancient times. They were popular in Ayurveda medicine, Chinese and Tibetan folk medicine. In Tibetan medicine, the Kabul Mirobalans were called the King of Medicines. Kabul mirobalans were also popular in ancient Persian medicine. Ancient medicine believed that myrobalans nourish the brain and nerves, endow the energy of pure consciousness. They have a rejuvenating, tonic, astringent, debilitating, exhalating, anti-thinning effect. Kabul mirobalans improve the timbre of voice, vision, contribute to longevity, increase intelligence, endow wisdom. Modern scientific studies have shown the presence of antioxidant, antibacterial, antitumor, neuroprotective, anti-inflammatory, anti-diabetic, hepatoprotective, anti-mutagenic, anti-proliferative, radioprotective, cardioprotective, anti-arthritic, anti-caries, wound healing properties. Numerous clinical, randomized, controlled studies have shown the effectiveness and safety of Kabul myrobalan preparations in the treatment of a number of diseases of the nervous, cardiovascular, urinary systems, skin diseases, and tumor diseases.*

**Keywords:** *Terminalia chebula Retz., Kabul myrobalans, Ayurveda medicine, ancient medicine, herbal heroprotectors.*

### ҚОБУЛ ҲАЛИЛАСИ – ҚАДИМГИ ДОРИВОР ЎСИМЛИКНИНГ ШИФОБАХШ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

*«Магия здоровья» тиббий маркази бошлиғи, халқ табобати ва касб касалликлари кафедраси ассистенти,*

*Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш., Ўзбекистон  
Республикаси ORCID ID 0000-0002-2162-9823*

**БАЙМУРАДОВ РАДЖАБ САЙФИТДИНОВИЧ**

*Спорт фаолияти кафедраси доценти, Бухоро давлат  
университети. Бухоро ш., Ўзбекистон Республикаси  
ORCID ID 0000-0002-2650-7921*

**КОМИЛОВ САФАР ОРТИКОВИЧ**

*Т.ф.н., факультет ва госпитал хирургия кафедраси  
доценти, Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш.,  
Ўзбекистон Республикаси ORCID ID 0000-0002-8524-7517*

**АННОТАЦИЯ**

*Қобул ҳалиласи қадимдан доривор восита сифатида қўлланилиб келинади. Улар Аюрведа, Хитой ва Тибет халқ табобатида машҳур бўлган. Тибет тиббиётида қобул ҳалиласи дори воситалари шоҳи деб аталган. Улар қадимги форслар тиббиётида ҳам машҳур бўлган. Қадимги тиббиётда ҳалилалар мия ва асабларни озиқлантиради, эс ҳушни тоза қувват билан таъминлайди деб ҳисобланган. Улар ёшартирувчи, тетиклаштирувчи, бўшаштирувчи, балғам кўчирувчи, қуртларга қарши таъсирларга эга. Қобул ҳалилалари овоз тембрини, кўриш ўткирлигини яхшилайдди, узок умр кўришга ёрдам беради, ақлий қобилиятни оширади. Замонавий илмий тадқиқотлар уларда антиоксидантлик, антибактериал, ўсмага қарши, нейропротектив, яллиғланишга қарши, антидиабетик, гепатопротектив, антимулаген, антипролифератив, радиопротектив, кардиопротектив, анти-артритик, кариесга қарши, яраларни тuzатувчи хусусиятлар борлигини кўрсатди. Кўплаб клиник, рандомизирланган тадқиқотлар қобул ҳалилалари асаб, юрак қон томир, сийдик айирув, жинсий, тери, ўсма касалликларида фойдали ва хавфсиз эканлигини кўрсатди.*

**Калит сўзлар:** *Terminalia chebula Retz.*, қобул ҳалилалари, Аюрведа тиббиёти, қадимги тиббиёт, фитотерапия, ўсимлик геропротекторлари.

**Terminalia chebula Retz.** В зависимости от спелости плодов кабульских миробаланов различают черные и желтые миробаланы.

**Химический состав:** В составе плодов *Terminalia chebula* выявлены 1,2,3-три-О-галлоил-6-О-циннамойил-β-d-глюкоза, 1,2,3,6-тетра-О-галлоил-6-О-цинна-мойил-β-d-глюкоза, 4-О-(2",4"-ди-О-галлоил-α-l-рамносил) эллагиевая кислота, 1'-О-метил неохебуланин, диметил неохебулинат, 6'-О-метил неохебулинат, диметил неохебулинат, диметил 4'-эпи- неохебулинат, метил хебулагат, 1,2,3-бензентриол – [77; 157], производные полигидрокси тритерпеноидов - 23-О-неохебулойлар-жунгенин 28-О-β-d-глюкопираносил эстер, 23-О-4'-эпи- неохебулойларжунгенин, 23-О-галлоилпифеноическая кислоты 28-О-β-d-глюкопираносил эстер – [78]. Также определены гидролизуемые танины хебумеинин, хебумеинин В – [13]. Кора растения содержит тритерпеноиды - термихебулозид, димерический тритерпеноидный сапонин, термихебулолид, олеанолический кислотный тип лактон – [176]. Растение содержит соли Cl, Co, Cr, Fe, K, Mn, Na, Se, Zn – [164]. В ветвях и листьях кабульских миробаланов определены лигнанные глюкозиды с фуурофурановым скелетом, термитоменин F и G – [174].

Кабульские миробаланы были очень популярны в древнеперсидской медицине.

Если замочить в воде и выпить кабульские миробаланы - выводит флегму, желчь и черную желчь, гонит мочу, лечит головную боль, улучшает память, лечит головокружение - что бывает при увеличении желчи - помогает порошок с сахаром. Но, при головокружении от увеличения флегмы порошок нужно принимать без

сахара. Это является лекарством для очищения органов от желчи, при меланхолии, плохом состоянии мозга, эпилепсии, невритов – [1].

Если у кого искривилось лицо, 1 плод халилы отделить от семян, пожевать, а слюну глотать, и держать во рту, на стороне поражения - поможет.

Доза на прием 10-15 гр., для отвара до 35 гр. Если их нет - можно заменить желтыми миробаланами. При поедании семян вредит мозгу. При этом нужно съесть мед – [6].

В тибетской медицине кабульские миробаланы называют Царем Лекарств.

Кабульские миробаланы, хотя обладают очень вяжущим и неприятным вкусом, являются одним из важнейших растений Аюрведы. Они оказывают сильное омолаживающее действие – [2].

Питают мозг и нервы, наделяют энергией чистого сознания. Лучшими являются мясистые. Если их бросить в воду, то опустятся на дно.

Они оказывают омолаживающее, тонизирующее, вяжущее, послабляющее, отхаркивающее, противоглистное действие. Кабульские миробаланы улучшают тембр голоса, зрение, способствуют долголетию, повышают интеллект, наделяют мудростью – [1].

Природа их холодна и суха, возможно, уравновешена в отношении теплоты и холода.

Миробаланы кабульские регулируют работу толстого кишечника, в зависимости от дозировки устраняют и понос, и запор. Улучшают пищеварение и переваривание пищи – принимать по 0,25 – 2 гр. сухого порошка или отвара – [2; 6].

Они применяются при головных болях, водянке, сердцебиениях, лихорадках. Устраняют икоту, рвоту, понос, плохое пищеварение, геморрой, вздутие живота, паразитарные заболевания, опухоли.

Они способствуют укреплению выпадающие матку и прямой кишечник. Нормализуют выделение, при обильном потоотделении. Устраняют слабость печени, селезенки и сердца. При кожных болезнях - отеке, зуде и дряблости кожи помогает питательный крем из миробаланов и меда. Регулярные приемы устраняют нервные расстройства – [1].

Косточки кабульских миробаланов оказывают мочегонное действие, помогают при задержке мочи. Дозировка 4-6 гр. Размолотых косточек. При слабости селезенки принимать с осторожностью. Лучше, при таких состояниях принимать косточки миробаланов с вином – [2].

Желтые миробланы холодные в I степени и сухие во II. Если их растереть в порошок и применить наружно, лечит слезотечение, улучшает зрение. Особенно, если их предварительно обвалить в тесте, испечь, затем растереть в порошок и использовать. Доза на сутки до 10-15 гр., отвара до 35 гр. – [2].

Черные миробаланы называют индийской халилой. Лучший из них без семечек и твердый. Холодные в середине I степени и сухие во II. Поедание их улучшает все виды чувствительности, укрепляет мозг, очищает кровь от черной желчи (т.е. разжижает его) выводит савду, осветляет дух и является лекарством от меланхолии и бреда. Если их жевать, а слюну глотать является лекарством от искривления лица. Это также является лекарством для вытягивания влаги из желудка, для укрепления органов живота, груди, болезней селезенки, геморроя и проказы, делает волосы черными, укрепляет десна – [2].

Если раскалить над огнем, растолочь и съесть закрепляет. Говорят, что они вредят печени, при этом нужно употребить мёд. Доза на прием до 9 гр. Они относятся к числу достохвальных лекарств, усиливают половую силу, помогают при истечении мочи по каплям – [2; 6].

Аюрведическая медицина считала, что нельзя их принимать при беременности, обезвоживании, сильном истощении или изнеможении.

Для профилактики старения и омоложения советовали принимать порошок сухих миробаланов, перед едой в течение 21 дня. После перерыва 14 дней курс повторить.

При поносе пожарить и съесть 1-2 гр. Растворяют черную желчь и слизь, помогают при коликах - 0,2-1 гр. порошка, растворяют желтую желчь, выводят густые влаги – черную желчь и слизь. Но, они делают лицо несколько смуглым - это действие устраняет мед.

Если ежедневно употреблять варенье из миробаланов - волосы не поседеют – [2; 6].

Миробаланы укрепляют желудок при его слабости, улучшают пищеварение, помогают при геморрое, укрепляют зубы и открывают слизистую закупорку. Принимать варенье на меду по ½ чайной ложке или по целой, в каждом случае индивидуально. При этом нужно следить за консистенцией кала, и чтобы опорожнение происходило через 15 мин после просыпания, и без напряжения – [2; 6].

При кашле, астме, охриплости принимать 0,25-0,5 гр. сухого порошка миробаланов с медом или с горячим красным вином. При поражениях слизистых ЖКТ 0,25-0,5 гр. сухого порошка миробаланов принимают с медом или с горячим красным вином – [2; 6].

При ангине и кашле нужно полоскать рот горячим отваром из миробаланов - 1 гр. сухого порошка на 100 мл воды.

В аюрведической медицине, плоды кабульских миробаланов, в составе сборов использовались при лечении эпилепсии – [34].

В иранской народной медицине плоды кабульских миробаланов применяются при лечении деменции, запоров, сахарного диабета – [59].

Научные исследования кабульских миробаланов подтвердили открытия, сделанные древней медициной. Открыты их антиоксидантные, антибактериальные, противоопухолевые, нейропротективные, противовоспалительные, антидиабетические, гепатопротективные, антимутагенные, антипролиферативные, радиопротективные, кардиопротективные, анти-артритические, антикариесные, ранозаживляющие свойства – [20; 41; 180; 118; 51].

Экстракты плодов кабульских миробаланов обладают выраженными противовоспалительными свойствами – [174; 33]. Активные вещества *Terminalia chebula* - чебуланин и чебулагиновая кислота значительно ингибировали экспрессию IL-6 и IL-8; корилагин и эллагиновая кислота значительно ингибировали экспрессию IL-6 и IL-8 при высокой концентрации; и галловая кислота не могла ингибировать экспрессию IL-8 и показала слабое ингибирование экспрессии IL-6 – [91].

Выражены у кабульских миробаланов и противоболевые свойства – [63]. Рандомизированные, плацебо контролируемые исследования показали, что плоды *T. Chebula* (1000 мг) достоверно увеличивают порог и терпимость боли – [74; 126].

Анальгетические эффекты экстракта *Terminalia chebula* опосредованы подавлением NGF, NF-κB мозга и его антиоксидантной активностью в мозге при невропатической боли у крыс – [50].

Гидролизуемая таниновая фракция плодов *Terminalia chebula* обладает выраженными противовоспалительными свойствами – [35].

Корилагин - это природный водорастворимый танин ретрогаллической кислоты обладает противоопухолевыми, антимикробными, антиокислительными, противовоспалительными, гепатопротекторными, противоаллергическими, антипролиферативными свойствами – [168].

Полисахариды плодов *Terminalia chebula* обладают антиоксидантными свойствами – [57].

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) чебулиновой кислоты, корилагина и чебулагиновой кислоты *Terminalia chebula* составлял 43,30, 26,39 и 19,98 ч соответственно, что позволяет предположить, что эти анализы демонстрировали пролонгированное удерживание и метаболизировались медленнее *in vivo* – [173].

Употребление свежих плодов кабульских миробаланов увеличивает активность нейтрофилов, оказывает иммуномодуляторное воздействие – [150]. Плоды *Terminalia chebula* могут быть полезным лекарством с иммуносупрессивным эффектом и перспективным применением в будущем – [170].

Выявлены антиастматические свойства чебулической кислоты – [83]. Лигнаны и гидролизованные дубильные вещества являются основными активными ингредиентами плодов *Terminalia chebula*, ответственными за традиционное лечение боли в горле и кашля – [179].

Экстракты галлов кабульских миробаланов обладают выраженной анти липогеназной активностью – [40].

Экстракты плодов кабульских миробаланов оказывает ренопротективное воздействие, предупреждают возникновение оксалатных камней в почках – [157].

Кора растения обладает антигиперлипидемическими свойствами – [133]. Исследования показали, что прием плодов кабульских миробаланов предотвращает образование атеросклеротической бляшки – [79]. Все виды миробаланов оказывают антихолестеринемическое воздействие – [160].

У листьев *Terminalia chebula* выявлены выраженные кардиопротективные свойства – [99].

Чебулин выделенный из плодов кабульских миробаланов ингибирует ангиотензин превращающий фермент – [149].

Галлы кабульских миробаланов обладают геропротекторными свойствами – [101].

Экспериментальные исследования на животных показали наличие у экстрактов кабульских миробаланов свойства ингибировать гиалуронидазу и процессы сперматогенеза – [151]. Препарат 'Contrasept-ТМ' (экстракт *Terminalia chebula* (плодов) и *Musa balbisiana* (семян)) достоверно ингибирует процессы сперматогенеза, оказывая контрацептивное воздействие – [46].

Эксперименты на животных показали, что прием экстрактов *Terminalia chebula* и *Thymbra spicata* может уменьшить индуцированную оксидативным стрессом поражения в сперматозоидах – [112].

Результаты исследования показали, что *Terminalia chebula* в основном подавляет деятельность CYP2E1 и CYP2C19, но не влияет на деятельность CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 и CYP2D6 – [169].

Чебулиновая кислота оказывает значительное индуцирующее действие на CYP1A2, 2C11, 2D2 и 2E1 через 14 дней – [26].

Совместный прием *Chebulae Fructus* и *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* с *Aconiti Kusnezoffii Radix Cocta* может усилить экспрессию фермента CYP450, уменьшить время накопления аконитина *in vivo*, снижение уровня абсорбции и скорости элиминации алкалоидов и этим сыграть роль в снижении токсичности – [184; 89; 54].

Экстракты *T. chebula* уменьшают окислительное и гистологическое повреждение почечной ткани, вызванное цисплатином – [61].

Препараты кабульских миробаланов безопасны. В терапевтических дозах они не обладают мутагенными и токсическими свойствами – [71; 42; 153; 7; 15]. Исследование на животных показали, что прием богатой танинами части плодов *Terminalia*

chebula в дозе 5000 мг/кг/сут, дольше 28 дней вызвал умеренные беспорядки в печени и функции почек, которая была обозначена уменьшенной массой тела, рационом питания и потреблением воды, параметрами сыворотки и гистологическими наблюдениями – [36].

### **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА КАБУЛЬСКИХ МИРОБАЛАНОВ**

[27; 21] - определили выраженные антибактериальные свойства семян растения. Экспериментальные исследования показали, что чебулиническая кислота является ингибитором фермента нечувствительных к антибиотикам микобактерий - DNA гиразы – [121]. Метилгаллат кабульских миробаланов потенцирует воздействие антибиотиков при лечении шигеллезной диареи – [9]. Дубильные вещества галлов кабульских миробаланов губительно действуют на уропатогенных микроорганизмов, устойчивых к воздействию антибиотиков – [19].

Экстракт *T. chebula*, так и его фенольная кислота, корилагин, показали противомикробную активность против *Staphylococcus aureus* – [84].

Водные, так и этилацетатные экстракты синергически взаимодействуют в комбинации с тетрациклином против *K. pneumoniae* – [96].

Очень перспективны, открытые у кабульских миробаланов свойства угнетать цитомегаловирусы – [175], вирус гепатита С – [13] и транскриптазу вируса СПИДа – [38]. Чебулагическая и чебулические кислоты оказывают противовирусное, против вируса герпеса, передающего половым путем – [64]. Мазь на основе экстрактов стеблей кабульских миробаланов оказывает терапевтическое воздействие при дерматомикозах – [147].

Результаты этого исследования идентифицируют корилагин как ведущий потенциальный двойной ингибитор белков S и N SARS-CoV-

2 – [137; 127]. Биологически активные вещества плодов *Terminalia chebula*- даукостерол, арджунетин, маслиновая кислота и беллери-козид могут действовать в качестве мощных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 – [163; 47].

Танины из *T. chebula* обладают потенциальной ингибирующей NS3/4A вируса гепатита С и иммуномодулирующей активностью хозяина – [122].

Экстракты *Terminalia chebula* активны против энтеровирусов – [60].

Полученные *in vitro* и *in silico* данные свидетельствуют о том, что чебулиновая кислота обладает способностью ингибировать вирус денге -2 на начальной стадии ее инфекционного цикла – [159].

На животной модели экстракт *T. chebula* в концентрации 100 мг/кг показал тот же эффект против токсоплазмы, что и пириметамин – [55].

### **МИРОБАЛАНЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУСТАВОВ**

Благодаря иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным свойствам, плоды кабульских миробаланов оказывают терапевтическое воздействие при артритах, особенно при ревматоидном – [113; 22; 183]. Рандомизированные, плацебо контролируемые исследования показали, что прием препарата AyuFlex® (экстракта плодов кабульских миробаланов) оказывает терапевтическое воздействие при остеоартритах – [95].

Naru-3 – сбор монгольской медицины, состоящий из *Aconitum kusnezoffii* Reichb, *Terminalia chebula* Retz и *Piper longum* L. ингибировал воспаление, синовиальную гиперплазию и неоваскуляризацию при модели ревматоидного артрита у крыс – [180].

Экспериментальные исследования показали, что LI73014F2 (сбор, состоящий из плодов *Terminalia chebula*, корневища *Curcuma longa* и смолы смолы *Boswellia serrata* в соотношении 2:1:2)

оказывает антиостеоартритное действие, регулируя воспалительные цитокины и матриксных металлопротеиназ у крыс с остеоартритами – [67; 68]. Доклинические и клинические данные вместе убедительно свидетельствуют о том, что сбор LI73014F2 является безопасным и эффективным вмешательством для устранения дискомфорта в суставах при остеоартритах, демонстрируя эффективность уже через 14 дней – [62].

Чебуланин оказывает противовоспалительное и антиартритное действие, ингибируя активацию сигнальных путей NF-κB и митоген-активированной протеинкиназы при модели мышинного артрита, вызванного коллагеном – [37; 90].

### **МИРОБАЛАНЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ**

Благодаря дубильным веществам экстракты кабульских миробаланов оказывают антидиарейное воздействие – [143; 4]. Экстракт сушеной мякоти плодов кабульских миробаланов оказывает терапевтическое воздействие при кишечных колитах – [45]. Он оказывает спазмолитическое воздействие на гладкие мышцы органов пищеварения – [103].

Спиртовые экстракты плодов кабульских миробаланов оказывают антиульцерогенное воздействие – [140; 110]. Чебулиновая кислота, компонент *Terminalia chebula*, проявляет противоязвенную активность – [117]. Современные исследования черных миробаланов показали, что они инактивируют *Helicobacter pylori* – [98].

Благодаря наличию чебулаговой кислоты, способности нарушать бактериальную структуру, ингибировать ключевые белки, регулировать воспалительные пути водные экстракты *Terminalia chebula* губительно действуют на *Helicobacter pylori* – [119].

Jawarish Shahi (JS) - специальная лекарственная форма, приготовленная для желудочно-кишечных расстройств в медицине

Унани, содержащая *Phyllanthus emblica* L., *Terminalia chebula* Retz., *Coriandrum sativum* L., *Elettaria cardamomum*. (L.) Maton and *Salix caprea* L. безопасна и эффективна в снижении общих симптомов синдрома раздраженного кишечника в отношении его тяжести и влияния на качество жизни и может использоваться в качестве альтернативного, а также дополнительного лечения – [111].

Результаты исследования показали, что экстракт плодов кабульских миробаланов может эффективно облегчить индуцированное кишечной ишемией/реперфузией морфологическое повреждение кишечника и повреждение кишечного барьера, уменьшая окислительный стресс, воспалительный ответ и гибель клеток – [92].

У кабульских миробаланов открыты гепатопротективные свойства – [155; 32; 73]. Экспериментальные исследования показали, что экстракты растения защищают клетки печени от токсического действия атомов железа – [138].

Современные научные исследования показали гепатопротективные свойства кабульских миробаланов при использовании противотуберкулезных антибиотиков – [80; 155].

Экспериментальные исследования показали, что экстракты плодов кабульских миробаланов предупреждает поражение печени инсектицидом диазиноном – [12].

Неспелые плоды *Terminalia chebula* оказывает гепатопротективное воздействие на индуцированное CCl<sub>4</sub> острое повреждение печени, усиливая систему антиоксидантной защиты, облегчая воспаление и ингибируя апоптоз гепатоцитов – [85].

Метилгаллат, выделенный из *Terminalia chebula* обладает потенциалом в качестве эффективного агента для лечения тяжелого секреторного и воспалительного диарейного заболевания, вызванного устойчивого к лечению *V. cholera* – [23].

## МИРОБАЛАНЫ В СТОМАТОЛОГИИ

Полоскание рта отваром кабульских миробаланов предотвращает развитие кариеса, лечит гингивиты – [28; 164; 135; 48; 49]. Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования показали, что зубная паста Sudantha® приготовленная по рецептурам аюрведической медицины, с добавлением экстракта кабульских миробаланов и других трав эффективна при лечении хронических гингивитов – [52].

Экстракты *Terminalia chebula*, зеленого чая и *Piper nigrum* проявляют значительную активность ингибирования протеазы, могут действовать как потенциальный противовоспалительный агент и дополнительно помогать предотвращать или контролировать состояния заболевания полости рта, такие как гингивит и периодонтит – [16].

Антибактериальное и антиоксидантное действие этанольного экстракта *Terminalia chebula* может способствовать созданию средств гигиены полости рта для лечения кариеса зубов – [25; 115].

## КАБУЛЬСКИЕ МИРОБАЛАНЫ И КОЖА

Мази, кремы на основе экстрактов плодов кабульских миробаланов предупреждают старение кожи, улучшают ее питание – [14]. Спиртовые экстракты плодов растения предупреждают повреждение клеток кожи под воздействием ультрафиолетового излучения – [171]. Водный экстракт семян миробаланов оказывает терапевтическое воздействие при атопических дерматитах – [114].

Экстракты растения обладают выраженными ранозаживляющими свойствами – [146; 116].

Исследования показали, что препарат - фруктовый порошок *Terminalia chebula* Retz., смешанный с уксусом, не уступает крему гидрохлорида тербинафина при лечении *tinea corporis* – [156].

Рандомизированные, контролируемые клинические исследования показали, что прием плодов кабульских миробаланов оказывает терапевтическое воздействие при обыкновенных угрях – [29].

Исследование показало, что экстракт *Terminalia chebula* облегчает симптомы, подобные атопическим дерматитом, регулируя противовоспалительные факторы *in vivo* и подавляя передачу сигналов STAT1/3 и NF-κB *in vitro* – [65].

Фенольные вещества галлов ингибируют тирозиназу, тем самым ингибируют процессы меланогенеза – [100].

Исследования использования стандартизированного экстракта плодов *Terminalia chebula* показали, что его можно применить не только в качестве восстановительного средства для уменьшения видимых признаков существующего повреждения, но и в качестве профилактического средства для защиты кожи от повреждений, вызванных хроническим воздействием загрязнения окружающей среды – [130; 6].

### **МИРОБАЛАНЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Чебулическая кислота, содержащаяся в кабульских миробаланах ингибирует фермент мальтазу, что может быть использовано при лечении сахарного диабета II типа – [44; 70; 53; 144; 167]. Эта кислота улучшает состояние функции почек при сахарном диабете в дозе 25-50 мг/кг – [145]. Спиртовые экстракты семян миробаланов оказывают антидиабетическое и ренопротективное воздействие при сахарном диабете – [131; 81; 139; 145; 5]. Гликация (неферментативное гликозилирование) процесс имеющее большое значение в развитии осложнений сахарного диабета. Чебулическая кислота обладает выраженными антигликационными свойствами, предупреждая развитие осложнений сахарного диабета – [82; 160].

Высокие дозы *Terminalia chebula* (600 мг/кг) обладают потенциальным терапевтическим эффектом, а также наиболее

выраженной антидиабетической, антилипидемической активностью, гепатопротекторным и ренопротекторным профилями по сравнению с более низкими дозами – [39].

Гистопатология ткани поджелудочной железы показала, что экстракт *Terminalia chebula* оказывает защитное действие против повреждения, вызванного гипергликемией. Иммуногистохимия ткани поджелудочной железы показала повышенную экспрессию SIRT1 у диабетических животных, получавших экстракт – [11].

Растения, такие как *T. chebula*, которые содержат высокие уровни галловой кислоты и ее производных, благодаря свойствам ингибирования всасывания глюкозы в кишечнике, показывают перспективу для включения в продукты питания и напитки, предназначенные для контроля уровней глюкозы после приема пищи – [166].

Рандомизированные, контролируемые клинические исследования показали, что *T. chebula* (особенно доза 500 мг) значительно минимизировала сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с диабетом 2 типа по сравнению с плацебо – [125].

Экстракт *Zingiber officinale-Terminalia chebula*, оказывает гипогликемическое и гиперинсулинемическое воздействие посредством mTOR – [106].

Исследования показали, что чебулиновая кислота подавляет раннюю дифференцировку, подавляя ключевые факторы транскрипции, которые контролируют адипогенез в 3T3-L1 клетках, может быть потенциальным терапевтическим средством для лечения ожирения – [69].

Этиловый экстракт плодов *Terminalia chebula* оказывает свое действие против ожирения, подавляя липогенез за счет снижения экспрессии липогенных ферментов, увеличения окисления жирных

кислот через PPAR  $\alpha$  и CPT-1 и вызывая противовоспалительные реакции – [152].

### МИРОБАЛАНЫ И НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Экспериментальные исследования показали наличие нейропротективных свойств у экстрактов семян растения – [120]. Чебулическая кислота обладает выраженными нейропротективными свойствами – [66]. Такими же свойствами обладает эллагиевая кислота кабульских миробаланов – [141; 6]. Благодаря антиоксидантным, противовоспалительным свойствам экстракты растения перспективны для лечения болезни Альцгеймера – [10; 162]. Экспериментальные исследования показали, что экстракты растения ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу, играющую большую роль в патогенезе болезни Альцгеймера – [104; 129]. Исследование показало, что эллагитанины *Terminalia chebula* - пуникалагин, чебулиновая кислота и гераниин проявляли сильное обратимое ингибирующее действие на ацетилхолинэстеразу неконкурентоспособным образом, в то время как корилагин ингибировав смешанном типе – [86; 87].

Экстракт плодов *Terminalia chebula* может защитить от индуцированного  $A\beta$ 1-42- токсичности и паралича, вызванного  $A\beta$  – [181].

Обогащенный танинами экстракт *Terminalia chebula* показал значительную анксиолитическую активность и может быть использован в качестве естественной терапии при нейродегенеративных расстройствах – [30].

Экспериментальные исследования показали, что лечение чебулиновой кислотой привело к значительному снижению объема ишемического инфаркта и улучшению показателей двигательной способности мышечной ткани в 24 ч после инсульта – [185].

Водный экстракт *Terminalia chebula* может ингибировать выработку A $\beta$ 1-40 и A $\beta$ 1-42 в трансгенных клетках SH-SY5Y, которые регулировали метаболизм белка-предшественника амилоида, имеют тенденцию к неамилоидному метаболизму и опосредованы аутофагией – [182].

Экстракт *T. chebula* и кроцином по отдельности и в комбинации предохраняет от тревоги, нарушения памяти, потери синаптической пластичности в нейронах CA1 гиппокампа вследствие стресса – [56].

Экстракт *Terminalia chebula* может улучшить состояние мозга после операции окклюзии средней мозговой артерии у крыс, влияя на энергетический метаболизм (гликолиз и цикл ТСА), метаболизм аминокислот, метаболизм глицерофосфолипидов и другие типы метаболизма – [94].

Результаты исследования показали, что экстракт *Terminalia chebula* уменьшает воспаление в клетках микроглии и может использоваться в качестве потенциального противовоспалительного средства при воспалительных заболеваниях центральной нервной системы – [128].

Эксперименты на животных показали, что экстракт *Terminalia chebula* оказывает мощное антиамнезическое действие посредством холинергической модуляции и антиоксидантной активности, тем самым предоставляя доказательства его потенциала в качестве когнитивного усилителя амнезии – [72].

Экстракт плодов *Terminalia chebula* проявлял противосудорожную активность, а также усиливал субтерапевтическую дозу фенитоина и вальпроата, что указывает на его полезность в качестве адъюванта для противоэпилептических препаратов с преимуществом предотвращения когнитивных нарушений и окислительного стресса – [76].

Квинолиниевая кислота – образуется вследствие деградации триптофана. Накопление этого вещества стимулирует процессы нейровоспаления и демиелинизации, развития дегенерирующих заболеваний типа рассеянного склероза. Экспериментальные исследования показали, что спиртовые экстракты кабульских миробаланов ингибируют процессы накопления этого вещества и развития оксидативного напряжения в нервной ткани под воздействием квинолиниевой кислоты – [136].

Экспериментальные исследования показали, что прием экстрактов кабульских миробаланов предупреждает поражение нервной ткани при ишемии/реперфузии – [43; 93].

Защитные эффекты полифенольных экстрактов из *Terminalia chebula* на повреждение церебральной ишемии-реперфузии были продемонстрированы усилением активности антиоксидантных ферментов, повышенным уровнем транспорта ядра ядерного фактора, связанного с эритроидом 2, фактором 2 и экспрессией антиоксидантных белков с одновременным снижением апоптоза клеток и уровня активных форм кислорода – [88].

Экспериментальные исследования показали, что экстракты *Terminalia chebula* могут оказывать мощное нейропротекторное действие посредством активации как внеклеточных регулируемых протеинкиназ - ERK, так и ядерного фактора E2- Nrf2 путей, тем самым обеспечивая основу для его потенциального использования для устранения дефицита памяти, вызванного метамфетамином – [176].

Экспериментальные исследования подтверждают антидепрессантоподобные и анксиолитические эффекты этанольного экстракта *T. chebula* у мышей – [97].

Чебулиновая кислота *Terminalia chebula* является мощным средством защиты от гибели нейронов, вызванной глутаматом, за

счет ингибирования выработки активных форм кислорода, притока  $Ca^{2+}$  и фосфорилирования митоген-активированных протеинкиназ, ингибирует проапоптотический Bax и увеличивает антиапоптотическую экспрессию белка Bcl-2 – [148; 6].

Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования показали, что прием черных миробаланов - *Terminalia chebula* (шесть капсул по 500 мг черного миробалана, в двух разделенных дозах в течение 4 недель) может улучшить когнитивные нарушения, негативные симптомы и симптомы возбуждения/ активности у пациентов с хронической шизофренией – [24].

### КАБУЛЬСКИЕ МИРОБАЛАНЫ И ОНКОЛОГИЯ

У кабульских миробаланов определены антипролиферативные свойства – [124; 75]. Экспериментальные исследования показали, что чебулическая кислота активирует процессы апоптоза в клетках миелической лейкемии – [31]. Чебулическая кислота оказывает антиангиогенное воздействие – [18; 17]. Экстракты растения обладают хемопревентивными свойствами – [123]. Спиртовые экстракты кабульских миробаланов обладают выраженными противоопухолевыми свойствами – [102; 132]. Экстракты растения оказывают терапевтическое воздействие при злокачественной нейробластоме – [109].

Сахаропин, фитохимическое вещество, обнаруженное в *Terminalia chebula*, оказывает противораковое воздействие при раке молочной железы – [134]. *T. chebula* может быть ценным лекарственным ресурсом в регуляции пролиферации, роста и метастазирования рака молочной железы – [108]. Экстракт *Zingiber officinale*-*Terminalia chebula* может подавлять прогрессирование опухоли у крыс с раком молочной железы посредством ингибирования пути mTOR – [107]. Комбинация *Zingiber officinale*, *Terminalia chebula* может использоваться как терапевтический агент для

лечения рака молочной железы – [105]. Экстракт плодов *Terminalia chebula* показал цитотоксичность по отношению к клеткам A549 рака легких - (IC<sub>50</sub> - 359,06 ± 20,04 мкг/мл) и MCF-7 рака молочной железы (IC<sub>50</sub> - 61,02 ± 5,55 мкг/мл) – [142].

Эллиптицин, ключевой активный компонент плодов *Terminalia chebula* оказывает губительное воздействие на клетки гепатоцеллюлярной гепатомы – [58].

Галловая кислота *Terminalia chebula* подавляет рост карциномы пищевода – [154].

Как *T. chebula*, так и чебулиновая кислота в настоящее время исследуются на предмет их противоракового потенциала *in vitro* и *in vivo* – [8].

#### Список литературы:

1. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства Бухара 2012.
2. Кароматов И.Д. Фитотерапия – руководство для врачей Бухара 2018, том 2
3. Кароматов И.Д., Сафарова Л.И. Трипала – лечебное средство аюрведической медицины //Биология и интегративная медицина 2018, 1(18), 257-262.
4. Кароматов И.Д., Давлатова М.С. Миробаланы беллерические (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина 2017, 11(17), 39-48.
5. Кароматов И.Д., Давлатова М.С. Перспективное лекарственное растение миробаланы эмбилические (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина 2017, 11(17), 49-73.
6. Кароматов И.Д., Муродова М.М. Кабульские миробаланы //Биология и интегративная медицина 2017, 11(17), 126-146.
7. Aamir K., Sugumar V., Khan H.U., Looi C.Y., Juneja R., Waqas M., Arya A. Non-toxic nature of chebulinic acid on biochemical, hematological and histopathological analysis in normal Sprague Dawley rats. //Toxicol. Res. 2021 Apr 24; 38(2): 159-174. doi: 10.1007/s43188-021-00092-3.

8. Aashima, Rathi M., Shilpi, Akash, Kaur K., Kriplani P., Guarve K. Chebulinic Acid: An Incipient Anticancer Agent. //Recent Pat. Anticancer. Drug Discov. 2023 Aug 21. doi: 10.2174/1574892819666230821110429.
9. Acharyya S., Sarkar P., Saha D.R., Patra A., Ramamurthy T., Bag P.K. Intracellular and membrane-damaging activities of methyl gallate isolated from *Terminalia chebula* against multidrug-resistant *Shigella* spp. //J. Med. Microbiol. 2015, Aug., 64(8), 901-909. doi: 10.1099/jmm.0.000107.
10. Afshari A.R., Sadeghnia H.R., Mollazadeh H. A Review on Potential Mechanisms of *Terminalia chebula* in Alzheimer's Disease //Adv. Pharmacol. Sci. 2016, 2016, 8964849. doi: 10.1155/2016/8964849.
11. Agrawal O.D., Kulkarni Y.A. Treatment with *Terminalia chebula* Extract Reduces Insulin Resistance, Hyperglycemia and Improves SIRT1 Expression in Type 2 Diabetic Rats. //Life (Basel). 2023 May 11; 13(5): 1168. doi: 10.3390/life13051168.
12. Ahmadi-Naji R., Heidarian E., Ghatreh-Samani K. Evaluation of the effects of the hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits on diazinon-induced liver toxicity and oxidative stress in rats //Avicenna J. Phytomed. 2017, Sep-Oct., 7(5), 454-466.
13. Ajala O.S., Jukov A., Ma C.M. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula* //Fitoterapia. 2014, Dec., 99, 117-123. doi: 10.1016/j.fitote.2014.09.014.
14. Akhtar N., Khan A.B., Muhammad S., Ahmed M., Khan H.M., Rasool F., Saeed T. Formulation and characterization of a cream containing *terminalia chebula* extract //Forsch. Komplementmed. 2012, 19(1), 20-25.
15. Arongqiqige, Enebish G., Song W., Xi W.C., Gantumur A., Altanbayar O., Shimomura H., Chimeddorj B., Chuluun B., Amgalanbaatar A. The Chronic and Acute Toxicity of Traditional Medicines Containing *Terminalia chebula*. //J. Pharmacopuncture. 2023 Mar 31; 26(1): 18-26. doi: 10.3831/KPI.2023.26.1.18.
16. Assiry A.A., Bhavikatti S.K., Althobaiti F.A., Mohamed R.N., Karobari M.I. Evaluation of *In Vitro* Antiprotease Activity of Selected Traditional Medicinal Herbs in Dentistry and Its *In Silico* PASS Prediction. //Biomed. Res. Int. 2022 Jun 6; 2022:5870443. doi: 10.1155/2022/5870443.
17. Athira A.P., Abhinand C.S., Saja K., Helen A., Reddanna P., Sudhakaran P.R. Anti-angiogenic effect of chebulagic acid involves inhibition of the VEGFR2- and GSK-3 $\beta$ -dependent signaling pathways - //Biochem. Cell. Biol. 2017, Oct., 95(5), 563-570. doi: 10.1139/bcb-2016-0132.
18. Athira A.P., Helen A., Saja K., Reddanna P., Sudhakaran P.R. Inhibition of Angiogenesis *In Vitro* by Chebulagic Acid: A COX-LOX Dual

Inhibitor - //Int. J. Vasc. Med. 2013, 2013, 843897. doi: 10.1155/2013/843897.

19. Bag A., Bhattacharyya S.K., Chattopadhyay R.R. Isolation and identification of a gallotannin 1,2,6-tri-O-galloyl- $\beta$ -D-glucopyranose from hydroalcoholic extract of Terminalia chebula fruits effective against multidrug-resistant uropathogens //J. Appl. Microbiol. 2013, Aug., 115(2), 390-397. doi: 10.1111/jam.12256.

20. Bag A., Bhattacharyya S.K., Chattopadhyay R.R. The development of Terminalia chebula Retz. (Combretaceae) in clinical research //Asian. Pac. J. Trop. Biomed. 2013, Mar., 3(3), 244-252. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60059-3.

21. Bag A., Chattopadhyay R.R. Efflux-pump inhibitory activity of a gallotannin from Terminalia chebula fruit against multidrug-resistant uropathogenic Escherichia coli //Nat. Prod. Res. 2014, 28(16), 1280-1283. doi: 10.1080/14786419.2014.895729.

22. Bag A., Kumar Bhattacharyya S., Kumar Pal N., Ranjan Chattopadhyay R. Anti-inflammatory, anti-lipid peroxidative, antioxidant and membrane stabilizing activities of hydroalcoholic extract of Terminalia chebula fruits //Pharm. Biol. 2013, Dec., 51(12), 1515-1520. doi: 10.3109/13880209.2013.799709.

23. Bag P.K., Roy N., Acharyya S., Saha D.R., Koley H., Sarkar P., Bhowmik P. In vivo fluid accumulation-inhibitory, anticolonization and anti-inflammatory and in vitro biofilm-inhibitory activities of methyl gallate isolated from Terminalia chebula against fluoroquinolones resistant Vibrio cholerae. //Microb. Pathog. 2019 Mar; 128: 41-46. doi: 10.1016/j.micpath.2018.12.037.

24. Banazadeh M., Mehrabani M., Banazadeh N., Dabaghzadeh F., Shahabi F. Evaluating the effect of black myrobalan on cognitive, positive, and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. //Phytother. Res. 2022 Jan; 36(1): 543-550. doi: 10.1002/ptr.7340.

25. Bhadoria N., Gunwal M.K., Suryawanshi H., Sonarkar S.S. Antiadherence and antimicrobial property of herbal extracts (*Glycyrrhiza glabra* and *Terminalia chebula*) on *Streptococcus mutans*: An *in vitro* experimental study. //J. Oral. Maxillofac. Pathol. 2019 Jan-Apr; 23(1): 73-77. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP\_103\_18.

26. Biswas A., Verma S.K., Kumar S., Mishra T., Kumar M., Choudhury A.D., Agrawal S., Sanap S.N., Bisen A.C., Mishra A., Narender T., Bhatta R.S. Preclinical Pharmacokinetics and CYP Modulation Activity of Chebulinic Acid: A Potent Molecule Against Metabolic Disease. //Curr. Drug Metab. 2023; 24(8): 587-598. doi: 10.2174/1389200224666230817101950.

27. Bonjar G.H. Antibacterial screening of plants used in Iranian folkloric medicine //Fitoterapia 2004, Mar., 75(2), 231-235.

28. Carounanidy U., Satyanarayanan R., Velmurugan A. Use of an aqueous extract of *Terminalia chebula* as an anticaries agent: a clinical study //Indian J. Dent. Res. 2007, Oct-Dec., 18(4), 152-156.

29. Chakkalakal M., Pan A., Nadora D., Gahoonia N., Chaudhuri R.K., Burney W., Thacker S., Shakhbazova A., Subramanyam C., Chambers C.J., Sivamani R.K. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Supplementation with Standardized *Terminalia chebula* Fruit Extracts Reduces Facial Sebum Excretion, Erythema, and Wrinkle Severity. //J. Clin. Med. 2023 Feb 17; 12(4): 1591. doi: 10.3390/jcm12041591.

30. Chandrasekhar Y., Phani Kumar G., Navya K., Ramya E.M., Anilakumar K.R. Tannins from *Terminalia chebula* fruits attenuates GABA antagonist-induced anxiety-like behaviour via modulation of neurotransmitters. //J. Pharm. Pharmacol. 2018 Dec; 70(12): 1662-1674. doi: 10.1111/jphp.13007.

31. Chhabra S., Mishra T., Kumar Y., Thacker G., Kanojiya S., Chattopadhyay N., Narender T., Trivedi A.K. Chebulinic Acid Isolated From the Fruits of *Terminalia chebula* Specifically Induces Apoptosis in Acute Myeloid Leukemia Cells //Phytother. Res. 2017, Sep 18. doi: 10.1002/ptr.5927.

32. Choi M.K., Kim H.G., Han J.M., Lee J.S., Lee J.S., Chung S.H., Son C.G. Hepatoprotective Effect of *Terminalia chebula* against t-BHP-Induced Acute Liver Injury in C57/BL6 Mice //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2015, 2015, 517350. doi: 10.1155/2015/517350.

33. Cui E., Zhi X., Chen Y., Gao Y., Fan Y., Zhang W., Ma W., Hou W., Guo C., Song X. *Coptis chinensis* and *Myrobalan* (*Terminalia chebula*) Can Synergistically Inhibit Inflammatory Response In Vitro and In Vivo //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2014, 2014, 510157. doi: 10.1155/2014/510157.

34. Dhar A., Maurya S.K., Mishra A., Singh G.K., Singh M.K., Seth A. Preliminary Screening of a Classical Ayurvedic Formulation for Anticonvulsant Activity //Anc. Sci. Life. 2016, Jul-Sep., 36(1), 28-34. doi: 10.4103/0257-7941.195410.

35. Ekambaram S.P., Aruldas J., Srinivasan A., Erusappan T. Modulation of NF- $\kappa$ B and MAPK signalling pathways by hydrolysable tannin fraction from *Terminalia chebula* fruits contributes to its anti-inflammatory action in RAW 264.7 cells. //J. Pharm. Pharmacol. 2022 May 20; 74(5): 718-729. doi: 10.1093/jpp/rgab178.

36. Ekambaram S.P., Babu K.B., Perumal S.S., Rajendran D. Repeated oral dose toxicity study on hydrolysable tannin rich fraction isolated from fruit pericarps of *Terminalia chebula* Retz in Wistar albino rats. //Regul. Toxicol. Pharmacol. 2018 Feb; 92: 182-188. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.12.001.

37. Ekambaram S.P., Perumal S.S., Erusappan T., Srinivasan A. Hydrolysable tannin-rich fraction from *Terminalia chebula* Retz. fruits ameliorates collagen-induced arthritis in BALB/c mice. //Inflammopharmacology. 2020 Feb; 28(1): 275-287. doi: 10.1007/s10787-019-00629-x.

38. el-Mekawy S., Meselhy M.R., Kusumoto I.T., Kadota S., Hattori M., Namba T. Inhibitory effects of Egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase //Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 1995, Apr., 43(4), 641-648.

39. Eltimamy M., Elshamarka M., Aboelsaad M., Sayed M., Moawad H. Effects of alcoholic extract of *Terminalia Chebula* dried fruit on blood biochemical profile in diabetic rats. //J. Diabetes Metab. Disord. 2022 Jan 22; 21(1): 159-170. doi: 10.1007/s40200-021-00951-8.

40. Eshwarappa R.S., Ramachandra Y.L., Subaramaihha S.R., Subbaiah S.G., Austin R.S., Dhananjaya B.L. Anti-Lipoxygenase Activity of Leaf Gall Extracts of *Terminalia chebula* (Gaertn.) Retz. (Combretaceae) //Pharmacognosy Res. 2016, Jan-Mar., 8(1), 78-82. doi: 10.4103/0974-8490.171103.

41. Eshwarappa R.S., Ramachandra Y.L., Subaramaihha S.R., Subbaiah S.G., Austin R.S., Dhananjaya B.L. Antioxidant activities of leaf galls extracts of *Terminalia chebula* (Gaertn.) Retz. (Combretaceae) //Acta. Sci. Pol. Technol. Aliment. 2015, Apr-Jun., 14(2). doi: 10.17306/J.AFS.2015.2.11.

42. Eshwarappa R.S., Ramachandra Y.L., Subaramaihha S.R., Subbaiah S.G., Austin R.S., Dhananjaya B.L. In vivo Toxicity Studies on Gall Extracts of *Terminalia chebula* (Gaertn.) Retz. (Combretaceae) //Pharmacognosy Res. 2016, Jul-Sep., 8(3), 199-201. doi: 10.4103/0974-8490.182914.

43. Gaire B.P., Jamarkattel-Pandit N., Lee D., Song J., Kim J.Y., Park J., Jung S., Choi H.Y., Kim H. *Terminalia chebula* extract protects OGD-R induced PC12 cell death and inhibits Ips induced microglia activation //Molecules. 2013, Mar 19, 18(3), 3529-3542. doi: 10.3390/molecules 18033529.

44. Gao H., Huang Y.N., Gao B., Kawabata J. Chebulagic acid is a potent alpha-glucosidase inhibitor //Biosci Biotechnol. Biochem. 2008, Feb., 72(2), 601-603.

45. Gautam M.K., Goel S., Ghatule R.R., Singh A., Nath G., Goel R.K. Curative effect of *Terminalia chebula* extract on acetic acid-induced experimental colitis: role of antioxidants, free radicals and acute inflammatory marker //Inflammopharmacology. 2012, Sep 7.

46. Ghosh A., Pakhira B.P., Tripathy A., Ghosh D. Male contraceptive efficacy of poly herbal formulation, contracept-TM, composed of aqueous extracts of *Terminalia chebula* fruit and *Musa*

balbisiana seed in rat //Pharm. Biol. 2017, Dec., 55(1), 2035-2042. doi: 10.1080/13880209.2017.1357734.

47. Ghosh R., Badavath V.N., Chowdhuri S., Sen A. Identification of Alkaloids from *Terminalia chebula* as Potent SARS- CoV-2 Main Protease Inhibitors: An *In Silico* Perspective. //ChemistrySelect. 2022 Apr 12; 7(14): e202200055. doi: 10.1002/slct.202200055.

48. Gupta D., Bhaskar D.J., Gupta R.K., Karim B., Gupta V., Punia H., Batra M., Jain A., Agarwal A., Singh P. Effect of *Terminalia chebula* extract and chlorhexidine on salivary pH and periodontal health: 2 weeks randomized control trial //Phytother. Res. 2014, Jul., 28(7), 992-998. doi: 10.1002/ptr.5075.

49. Gupta D., Gupta R.K., Bhaskar D.J., Gupta V. Comparative evaluation of terminalia chebula extract mouthwash and chlorhexidine mouthwash on plaque and gingival inflammation - 4-week randomised control trial //Oral. Health Prev. Dent. 2015, 13(1), 5-12. doi: 10.3290/j.ohpd.a32994.

50. Haghani M., Jafari M., Meftahi G.H., Behzadnia M.J., Bahari Z., Salimi-Sabour E., Jangravi Z. Analgesic effects of *Terminalia chebula* extract are mediated by the suppression of the protein expression of nerve growth factor and nuclear factor- $\kappa$ B in the brain and oxidative markers following neuropathic pain in rats. //Mol. Biol. Rep. 2022 Nov; 49(11): 10457-10467. doi: 10.1007/s11033-022-07870-8.

51. Hassan Bulbul M.R., Uddin Chowdhury M.N., Naima T.A., Sami S.A., Imtiaj M.S., Huda N., Uddin M.G. A comprehensive review on the diverse pharmacological perspectives of *Terminalia chebula* Retz. //Heliyon. 2022 Aug 14; 8(8): e10220. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10220.

52. Howshigan J., Perera K., Samita S., Rajapakse P.S. The effects of an Ayurvedic medicinal toothpaste on clinical, microbiological and oral hygiene parameters in patients with chronic gingivitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel allocation clinical trial //Ceylon. Med. J. 2015, Dec., 60(4), 126-132. doi: 10.4038/cmj.v60i4.8219.

53. Huang Y.N., Zhao D.D., Gao B., Zhong K., Zhu R.X., Zhang Y., Xie W.J., Jia L.R., Gao H. Anti-Hyperglycemic Effect of Chebulagic Acid from the Fruits of *Terminalia chebula* Retz //Int. J. Mol. Sci. 2012, 13(5), 6320-6333.

54. Huo W., Li H., Li L., Song L., Gao Y.H., Li J.L., Chen T.F., Hou H.P., Zhang G.P., Ye Z.G. [Study on regulation of CYP450 enzyme system to reduce liver toxicity through compatibility of *Aconiti Kusnezoffii* Radix Cocta with *Chebulae Fructus* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*]. //Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2022 Mar; 47(6): 1618-1624. Chinese. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211210.403.

55. Jafari M., Lorigooini Z., Kheiri S., Naeini K.M. Anti-*Toxoplasma* Effect of Hydroalcoholic Extract of *Terminalia chebula* Retz

in Cell Culture and Murine Model. //Iran J. Parasitol. 2021 Oct-Dec; 16(4): 631-640. doi: 10.18502/ijpa.v16i4.7876.

56. Jahromi G.P., Jangravi Z., Hadipour M., Shirvani H., Afarinesh M.R., Meftahi G.H. Comparative effects of the alcoholic extract of Terminalia chebula and crocin on stress-induced anxiety-like behavior and memory impairment in male rats. //Acta Neurobiol. Exp. (Wars). 2023; 83(2): 179-193. doi: 10.55782/ane-2023-016.

57. Jeong H.K., Lee D., Kim H.P., Baek S.H. Structure analysis and antioxidant activities of an amylopectin-type polysaccharide isolated from dried fruits of Terminalia chebula. //Carbohydr. Polym. 2019 May 1; 211: 100-108. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.01.097.

58. Jiang J., Yang Z., Hou G., Yao X., Jiang J. The potential mechanism of Chebulae Fructus in the treatment of hepatocellular carcinoma on the basis of network pharmacology. //Ann. Hepatol. 2022 Jul-Aug; 27(4): 100701. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100701.

59. Jokar A., Masoomi F., Sadeghpour O., Nassiri-Toosi M., Hamedi S. Potential therapeutic applications for Terminalia chebula in Iranian traditional medicine //J. Tradit. Chin. Med. 2016, Apr., 36(2), 250-254.

60. Joshi B., Panda S.K., Jouneghani R.S., Liu M., Parajuli N., Leyssen P., Neyts J., Luyten W. Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Anthelmintic Activities of Medicinal Plants of Nepal Selected Based on Ethnobotanical Evidence. //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2020 Apr 22; 2020:1043471. doi: 10.1155/2020/1043471.

61. Kalra P., Karwasra R., Gupta Y.K., Ray S.B., Singh S. Terminalia chebula supplementation attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in Wistar rats through modulation of apoptotic pathway. //Nat. Prod. Res. 2019 Jun; 33(11): 1641-1645. doi: 10.1080/14786419.2018.1425843.

62. Karlapudi V., Prasad Mungara A.V.V., Sengupta K., Davis B.A., Raychaudhuri S.P. A Placebo-Controlled Double-Blind Study Demonstrates the Clinical Efficacy of a Novel Herbal Formulation for Relieving Joint Discomfort in Human Subjects with Osteoarthritis of Knee. //J. Med. Food. 2018 May; 21(5): 511-520. doi: 10.1089/jmf.2017.0065.

63. Kaur S., Jaggi R.K. Antinociceptive activity of chronic administration of different extracts of Terminalia bellerica Roxb. and Terminalia chebula Retz. Fruits //Indian. J. Exp. Biol. 2010, Sep., 48(9), 925-930.

64. Kesharwani A., Polachira S.K., Nair R., Agarwal A., Mishra N.N., Gupta S.K. Anti-HSV-2 activity of Terminalia chebula Retz extract and its constituents, chebulagic and chebulinic acids //BMC Complement. Altern. Med. 2017, Feb 14, 17(1), 110. doi: 10.1186/s12906-017-1620-8.

65. Kim H.J., Song H.K., Park S.H., Jang S., Park K.S., Song K.H., Lee S.K., Kim T. Terminalia chebula Retz. extract ameliorates the

symptoms of atopic dermatitis by regulating anti-inflammatory factors in vivo and suppressing STAT1/3 and NF- $\kappa$ B signaling in vitro. //Phytomedicine. 2022 Sep; 104: 154318. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154318.

66. Kim H.J., Kim J., Kang K.S., Lee K.T., Yang H.O. Neuroprotective Effect of Chebulagic Acid via Autophagy Induction in SH-SY5Y Cells - //Biomol. Ther. (Seoul). 2014, Jul., 22(4), 275-281.

67. Kim H.L., Lee H.J., Lee D.R., Choi B.K., Yang S.H. Anti-osteoarthritic Effects of an Herbal Composition LI73014F2 on Interleukin-1 $\beta$ -induced Primary Human Articular Chondrocytes. //Molecules. 2020 Apr 27; 25(9): 2033. doi: 10.3390/molecules25092033.

68. Kim H.L., Lee H.J., Lee D.R., Choi B.K., Yang S.H. Herbal Composition LI73014F2 Alleviates Articular Cartilage Damage and Inflammatory Response in Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. //Molecules. 2020 Nov 23; 25(22): 5467. doi: 10.3390/molecules25225467.

69. Kim J., Ahn D., Chung S.J. Chebulinic Acid Suppresses Adipogenesis in 3T3-L1 Preadipocytes by Inhibiting PPP1CB Activity. //Int. J. Mol. Sci. 2022 Jan 13; 23(2): 865. doi: 10.3390/ijms23020865.

70. Kim J.H., Hong C.O., Koo Y.C., Kim S.J., Lee K.W. Oral administration of ethyl acetate-soluble portion of Terminalia chebula conferring protection from streptozotocin-induced diabetic mellitus and its complications //Biol. Pharm. Bull. 2011, 34(11), 1702-1709.

71. Kim J.H., Koo Y.C., Hong C.O., Yang S.Y., Jun W., Lee K.W. Mutagenicity and oral toxicity studies of Terminalia chebula //Phytother. Res. 2012, Jan., 26(1), 39-47.

72. Kim M.S., Lee D.Y., Lee J., Kim H.W., Sung S.H., Han J.S., Jeon W.K. Terminalia chebula extract prevents scopolamine-induced amnesia via cholinergic modulation and anti-oxidative effects in mice. //BMC Complement. Altern. Med. 2018 May 2; 18(1): 136. doi: 10.1186/s12906-018-2212-y.

73. Koo Y.C., Pyo M.C., Nam M.H., Hong C.O., Yang S.Y., Lee K.W. Chebulic acid prevents hepatic fibrosis induced by advanced glycation end-products in LX-2 cell by modulating Nrf2 translocation via ERK pathway //Toxicol. In Vitro. 2016, Aug., 34, 8-15. doi: 10.1016/j.tiv.2016.03.013.

74. Kumar C.U., Pokuri V.K., Pingali U. Evaluation of the Analgesic Activity of Standardized Aqueous Extract of Terminalia chebula in Healthy Human Participants Using Hot Air Pain Model //J. Clin. Diagn. Res. 2015, May, 9(5), FC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/11369.5916.

75. Kumar N., Gangappa D., Gupta G., Karnati R. Chebulagic acid from Terminalia chebula causes G1 arrest, inhibits NF $\kappa$ B and induces

apoptosis in retinoblastoma cells //BMC Complement. Altern. Med. 2014, Aug 29, 14, 319. doi: 10.1186/1472-6882-14-319.

76. Kumar R., Arora R., Agarwal A., Gupta Y.K. Protective effect of Terminalia chebula against seizures, seizure-induced cognitive impairment and oxidative stress in experimental models of seizures in rats. //J. Ethnopharmacol. 2018 Apr 6; 215: 124-131. doi: 10.1016/j.jep.2017.12.008.

77. Lee D.Y., Kim H.W., Yang H., Sung S.H. Hydrolyzable tannins from the fruits of Terminalia chebula Retz and their  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities - //Phytochemistry. 2017, May, 137, 109-116. doi: 10.1016/j.phytochem.2017.02.006.

78. Lee D.Y., Yang H., Kim H.W., Sung S.H. New polyhydroxytriterpenoid derivatives from fruits of Terminalia chebula Retz. and their  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory activity - //Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, Jan 1, 27(1), 34-39. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.11.039.

79. Lee H.H., Paudel K.R., Kim D.W. Terminalia chebula Fructus Inhibits Migration and Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and Production of Inflammatory Mediators in RAW 264.7 //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2015, 2015, 502182. doi: 10.1155/2015/502182.

80. Lee H.S., Won N.H., Kim K.H., Lee H., Jun W., Lee K.W. Antioxidant effects of aqueous extract of Terminalia chebula in vivo and in vitro //Biol. Pharm. Bull. 2005, Sep., 28(9), 1639-1644.

81. Lee H.S., Cho H.Y., Park K.W., Kim I.H., Kim J.T., Nam M.H., Lee K.W. Inhibitory effects of Terminalia chebula extract on glycation and endothelial cell adhesion //Planta Med. 2011, Jul., 77(10), 1060-1067.

82. Lee J.Y., Oh J.G., Kim J.S., Lee K.W. Effects of chebulic acid on advanced glycation endproducts-induced collagen cross-links //Biol. Pharm. Bull. 2014, 37(7), 1162-1167.

83. Lee K.W., Nam M.H., Lee H.R., Hong C.O., Lee K.W. Protective effects of chebulic acid on alveolar epithelial damage induced by urban particulate matter //BMC Complement. Altern. Med. 2017, Jul 19, 17(1), 373. doi: 10.1186/s12906-017-1870-5.

84. Li K., Han X., Li R., Xu Z., Pan T., Liu J., Li B., Wang S., Diao Y., Liu X. Composition, Antivirulence Activity, and Active Property Distribution of the Fruit of Terminalia chebula Retz. //J. Food Sci. 2019 Jul; 84(7): 1721-1729. doi: 10.1111/1750-3841.14655.

85. Li N., Li B., Zhang J., Liu X., Liu J., Li K., Pan T., Wang S., Diao Y. Protective effect of phenolic acids from Chebulae Fructus immaturus on carbon tetrachloride induced acute liver injury via suppressing oxidative stress, inflammation and apoptosis in mouse. //Nat. Prod. Res. 2020 Nov; 34(22): 3249-3252. doi: 10.1080/14786419.2018.1553174.

86. Li Y.J., He F.Q., Zhao H.H., Li Y., Chen J. Screening and identification of acetylcholinesterase inhibitors from *Terminalia chebula* fruits by immobilized enzyme on cellulose filter paper coupled with ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and molecular docking. //J. Chromatogr. A. 2022 Jan 25; 1663: 462784. doi: 10.1016/j.chroma.2021.462784.

87. Li Y.J., Liang C.C., Jin L., Chen J. Inhibition mechanisms of four ellagitannins from *terminalia chebula* fruits on acetylcholinesterase by inhibition kinetics, spectroscopy and molecular docking analyses. //Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 2023 Dec 5; 302: 123115. doi: 10.1016/j.saa.2023.123115.

88. Lin K., Zhou M., Leng C., Tao X., Zhou R., Li Y., Sun B., Shu X., Liu W. Neuroprotective Effect of Polyphenol Extracts from *Terminalia chebula* Retz. against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. //Molecules. 2022 Sep 30; 27(19): 6449. doi: 10.3390/molecules27196449.

89. Liu D., Ma Z., Zhang X., Miao X., Fan L., Zhao L., Wang S., Li G. A metabolomics study: Reveals the protective effect and mechanism of *Terminalia chebula* Retz on the cardiotoxicity induced by radix *Aconiti kusnezoffii* Reichb. //Pak. J. Pharm. Sci. 2021 May; 34(3(Special)): 1233-1241.

90. Liu F., Liu Y., Zhan S., Lv J., Sun F., Weng B., Liu S., Xia P. Chebulanin exerts its anti-inflammatory and anti-arthritic effects via inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPK activation in collagen-induced arthritis mice. //Int. Immunopharmacol. 2020 Nov; 88: 106823. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106823.

91. Liu F., Zhan S., Zhang P., Jia C., Zhu Q., Dai Q., Yu M., Cheng L., Xiong L., Sun F., Xia P., Zhang X., Hu J. Simultaneous quantitative analysis and *in vitro* anti-arthritic effects of five polyphenols from *Terminalia chebula*. //Front Physiol. 2023 Mar 8; 14: 1138947. doi: 10.3389/fphys.2023.1138947.

92. Liu J., Li B., Liu J., Qiu F., Diao Y., Lei Y., Liu J., Zhang W. Phenolic Acids from *Fructus Chebulae Immaturus* Alleviate Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Mice through the PPAR $\alpha$ /NF- $\kappa$ B Pathway. //Molecules. 2022 Aug 16; 27(16): 5227. doi: 10.3390/molecules27165227.

93. Liu Q.S., Zhang W.W., Yin X.Y., Li X. [Neuro-protective effects and mechanism of *Terminalia chebula* extract HZ4 on cerebral infarction models] //Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2016, May, 41(10), 1910-1915. doi: 10.4268/cjcm20161025.

94. Liu W., Mu F., Liu T., Xu H., Chen J., Jia N., Zhang Y., Dou F., Shi L., Li Y., Wen A., Ding Y. Ultra Performance Liquid Chromatography/Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry-Based Metabonomics Reveal Protective Effect of *Terminalia chebula* Extract on

Ischemic Stroke Rats. //Rejuvenation Res. 2018 Dec; 21(6): 541-552. doi: 10.1089/rej.2018.2082.

95. Lopez H.L., Habowski S.M., Sandrock J.E., Raub B., Kedia A., Bruno E.J., Ziegenfuss T.N. Effects of dietary supplementation with a standardized aqueous extract of Terminalia chebulafruit (AyuFlex®) on joint mobility, comfort, and functional capacity in healthy overweight subjects: a randomized placebo-controlled clinical trial //BMC Complement. Altern. Med. 2017, Oct 2, 17(1), 475. doi: 10.1186/s12906-017-1977-8.

96. Malekzadeh F., Ehsanifar H., Shahamat M., Levin M., Colwell R.R. Antibacterial activity of black myrobalan (Terminalia chebula Retz) against Helicobacter pylor //Int. J. Antimicrob. Agents 2001, Jul., 18 (1), 85-88.

97. Mandeville A., Cock I.E. Terminalia chebula Retz. Fruit Extracts Inhibit Bacterial Triggers of Some Autoimmune Diseases and Potentiate the Activity of Tetracycline. //Indian. J. Microbiol. 2018 Dec; 58(4): 496-506. doi: 10.1007/s12088-018-0754-9.

98. Mani V., Sajid S., Rabbani S.I., Alqasir A.S., Alharbi H.A., Alshumaym A. Anxiolytic-like and antidepressant-like effects of ethanol extract of Terminalia chebula in mice. //J. Tradit. Complement. Med. 2021 May 1; 11(6): 493-502. doi: 10.1016/j.jtcme.2021.04.003.

99. Manikandan R., Balasubramanian B., Punniyakotti P., Vijaya Anand A., Meyyazhagan A., Velayuthaprabhu S., Rengarajan R.L., Issara U., Liu W.C. Cardio-protective effects of terminalia catappa leaves and terminalia chebula fruit extract in doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. //Biomarkers. 2022 Jul; 27(5): 488-495. doi: 10.1080/1354750X.2022.2064550.

100. Manosroi A., Jantrawut P., Akazawa H., Akihisa T., Manosroi J. Biological activities of phenolic compounds isolated from galls of Terminalia chebula Retz. (Combretaceae) //Nat. Prod. Res. 2010, Dec., 24(20), 1915-1926.

101. Manosroi A., Jantrawut P., Akihisa T., Manosroi W., Manosroi J. In vitro anti-aging activities of Terminalia chebula gall extract //Pharm. Biol. 2010, Apr., 48(4), 469-481.

102. Manosroi A., Jantrawut P., Ogihara E., Yamamoto A., Fukatsu M., Yasukawa K., Tokuda H., Suzuki N., Manosroi J., Akihisa T. Biological activities of phenolic compounds and triterpenoids from the galls of Terminalia chebula //Chem. Biodivers. 2013, Aug., 10(8), 1448-1463. doi: 10.1002/cbdv.201300149.

103. Mard S.A., Veisi A., Naseri M.K., Mikaili P. Spasmogenic Activity of the Seed of Terminalia chebula Retz in Rat Small Intestine: In Vivo and In Vitro Studies //Malays. J. Med. Sci. 2011, Jul., 18(3), 18-26.

104. Mathew M., Subramanian S. In vitro screening for anti-cholinesterase and antioxidant activity of methanolic extracts of ayurvedic

medicinal plants used for cognitive disorders //PLoS One. 2014, Jan 23, 9(1):e86804. doi: 10.1371/journal.pone.0086804. eCollection 2014.

105. Mathiyazhagan J., Kodiveri Muthukaliannan G. Combined *Zingiber officinale* and *Terminalia chebula* Induces Apoptosis and Modulates mTOR and hTERT Gene Expressions in MCF-7 Cell Line. //Nutr. Cancer. 2021; 73(7): 1207-1216. doi: 10.1080/01635581.2020.1792518.

106. Mathiyazhagan J., Kodiveri Muthukaliannan G. The role of mTOR and oral intervention of combined *Zingiber officinale*-*Terminalia chebula* extract in type 2 diabetes rat models. //J. Food Biochem. 2020 Jul; 44(7): e13250. doi: 10.1111/jfbc.13250.

107. Mathiyazhagan J., Siva R., Jayaraj R., Madhyastha H., Kodiveri Muthukaliannan G. Preventive Effect of Combined *Zingiber officinale* and *Terminalia chebula* against DMBA-Induced Breast Cancer Rats via mTOR Inhibition. //Nutr. Cancer. 2022; 74(2): 687-696. doi: 10.1080/01635581.2021.1903948.

108. Mehrabani M., Jafarinejad-Farsangi S., Raeiszadeh M., Tarzi M.E., Sheikholeslami M., Nematollahi M.H., Khoshfekar V., Juybari K.B., Mehrabani M. Effects of the Ethanol and Ethyl Acetate Extracts of *Terminalia chebula* Retz. on Proliferation, Migration, and HIF-1 $\alpha$  and CXCR-4 Expression in MCF-7 Cells: an In Vitro Study. //Appl. Biochem. Biotechnol. 2023 May; 195(5): 3327-3344. doi: 10.1007/s12010-022-04301-z.

109. Messeha S.S., Zarmouh N.O., Taka E., Gendy S.G., Shokry G.R., Kolta M.G., Soliman K.F. The Role of Monocarboxylate Transporters and Their Chaperone CD147 in Lactate Efflux Inhibition and the Anticancer Effects of *Terminalia chebula* in Neuroblastoma Cell Line N2-A //European. J. Med. Plants. 2016, 12(4).

110. Mishra V., Agrawal M., Onasanwo S.A., Madhur G., Rastogi P., Pandey H.P., Palit G., Narender T. Anti-secretory and cyto-protective effects of chebulinic acid isolated from the fruits of *Terminalia chebula* on gastric ulcers //Phytomedicine. 2013, Apr 15, 20(6), 506-511. doi: 10.1016/j.phymed. 2013.01.002.

111. Moazzam S.W., Mobeen A., Siddiqui M.A. Efficacy of Jawarish Shahi a herbal formulation in irritable bowel syndrome: An open-labeled single-arm clinical trial. //J. Tradit. Complement. Med. 2022 Apr 22; 12(6): 529-535. doi: 10.1016/j.jtcme.2022.04.004.

112. Mohammadi T., Soltani L. Effects of hydroethanolic extracts of *Terminalia chebula* and *Thymbra spicata* on ram fresh semen under normal and oxidative stress conditions. //Vet. Med. Sci. 2021 Sep; 7(5): 1778-1785. doi: 10.1002/vms3.580.

113. Nair V., Singh S., Gupta Y.K. Anti-arthritic and disease modifying activity of *Terminalia chebula* Retz. in experimental models //J. Pharm. Pharmacol. 2010, Dec., 62(12), 1801-1806.

114. Nam D.Y., Lee J.M., Heo J.C., Lee S.H. Mitigation of 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-related symptoms by *Terminalia chebula* Retzius //Int. J. Mol. Med. 2011, Dec., 28(6), 1013-1018.

115. Nam Y.J., Hwang Y.S. Antibacterial and antioxidant effect of ethanol extracts of *Terminalia chebula* on *Streptococcus mutans*. //Clin. Exp. Dent. Res. 2021 Dec; 7(6): 987-994. doi: 10.1002/cre2.467.

116. Nasiri E., Hosseinimehr S.J., Azadbakht M., Akbari J., Enayati-Fard R., Azizi S. The effect of *Terminalia chebula* extract vs. silver sulfadiazine on burn wounds in rats //J. Complement. Integr. Med. 2015, Jun., 12(2), 127-135. doi: 10.1515/jcim-2014-0068.

117. Negi P., Gautam S., Sharma A., Rathore C., Sharma L., Upadhyay N., Tambuwala M.M., Chellappan D.K., Gupta G., Prasher P., Dua K., Agarwal S., Lal U.R. Gastric ulcer healing by chebulinic acid solid dispersion-loaded gastroretentive raft systems: preclinical evidence. //Ther. Deliv. 2022 Feb; 13(2): 81-93. doi: 10.4155/tde-2021-0062.

118. Nigam M., Mishra A.P., Adhikari-Devkota A., Dirar A.I., Hassan M.M., Adhikari A., Belwal T., Devkota H.P. Fruits of *Terminalia chebula* Retz.: A review on traditional uses, bioactive chemical constituents and pharmacological activities. //Phytother. Res. 2020 Oct; 34(10): 2518-2533. doi: 10.1002/ptr.6702.

119. Ou L., Liu H.R., Shi X.Y., Peng C., Zou Y.J., Jia J.W., Li H., Zhu Z.X., Wang Y.H., Su B.M., Lai Y.Q., Chen M.Y., Zhu W.X., Feng Z., Zhang G.M., Yao M.C. *Terminalia chebula* Retz. aqueous extract inhibits the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response by regulating the inflammasome signaling and ER-stress pathway. //J. Ethnopharmacol. 2024 Feb 10; 320: 117428. doi: 10.1016/j.jep.2023.117428.

120. Park J.H., Joo H.S., Yoo K.Y., Shin B.N., Kim I.H., Lee C.H., Choi J.H., Byun K., Lee B., Lim S.S., Kim M.J., Won M.H. Extract from *Terminalia chebula* seeds protect against experimental ischemic neuronal damage via maintaining SODs and BDNF levels - //Neurochem. Res. 2011, Nov., 36(11), 2043-2050.

121. Patel K., Tyagi C., Goyal S., Jamal S., Wahi D., Jain R., Bharadvaja N., Grover A. Identification of chebulinic acid as potent natural inhibitor of *M. tuberculosis* DNA gyrase and molecular insights into its binding mode of action //Comput. Biol. Chem. 2015, Dec., 59 Pt A, 37-47. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2015.09.006.

122. Patil V.S., Harish D.R., Vetrivel U., Roy S., Deshpande S.H., Hegde H.V. Hepatitis C Virus NS3/4A Inhibition and Host Immunomodulation by Tannins from *Terminalia chebula*: A Structural Perspective. //Molecules. 2022 Feb 5; 27(3): 1076. doi: 10.3390/molecules27031076.

123. Pellati F., Bruni R., Righi D., Grandini A., Tognolini M., Pio Prencipe F., Poli F., Benvenuti S., Del Rio D., Rossi D. Metabolite profiling

of polyphenols in a *Terminalia chebula* Retzius ayurvedic decoction and evaluation of its chemopreventive activity //J. Ethnopharmacol. 2013, May 20, 147(2), 277-285. doi: 10.1016/j.jep.2013.02.025.

124. Pfundstein B., El Desouky S.K., Hull W.E., Haubner R., Erben G., Owen R.W. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities //Phytochemistry. 2010, Jul., 71(10), 1132-1148.

125. Pingali U., Sukumaran D., Nutalapati C. Effect of an aqueous extract of *Terminalia chebula* on endothelial dysfunction, systemic inflammation, and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical study. //Phytother. Res. 2020 Dec; 34(12): 3226-3235. doi: 10.1002/ptr.6771.

126. Pokuri V.K., Kumar C.U., Pingali U. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to evaluate analgesic activity of *Terminalia chebula* in healthy human volunteers using a mechanical pain model //J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2016, Jul-Sep., 32(3), 329-332. doi: 10.4103/0970-9185.173365.

127. Pradeep S., Patil S.M., Dharmashekara C., Jain A., Ramu R., Shirahatti P.S., Mandal S.P., Reddy P., Srinivasa C., Patil S.S., Ortega-Castro J., Frau J., Flores-Holgún N., Shivamallu C., Kollur S.P., Glossman-Mitnik D. Molecular insights into the *in silico* discovery of corilagin from *Terminalia chebula* as a potential dual inhibitor of SARS-CoV-2 structural proteins. //J. Biomol. Struct. Dyn. 2023 Dec; 41(20): 10869-10884. doi: 10.1080/07391102.2022.2158943.

128. Rahimi V.B., Askari V.R., Shirazinia R., Soheili-Far S., Askari N., Rahmanian-Devin P., Sanei-Far Z., Mousavi S.H., Ghodsi R. Protective effects of hydro-ethanolic extract of *Terminalia chebula* on primary microglia cells and their polarization ( $M_1/M_2$  balance). //Mult. Scler. Relat. Disord. 2018 Oct; 25: 5-13. doi: 10.1016/j.msard.2018.07.015.

129. Rajmohamed M.A., Natarajan S., Palanisamy P., Abdulkader A.M., Govindaraju A. Antioxidant and Cholinesterase Inhibitory Activities of Ethyl Acetate Extract of *Terminalia chebula*: Cell-free In vitro and In silico Studies //Pharmacogn. Mag. 2017, Oct., 13(Suppl 3), S437-S445. doi: 10.4103/pm.pm\_57\_17.

130. Randhawa M., Meyer T., Sachdev M., Chaudhuri R.K. Standardized *Terminalia chebula* Fruit Extract: A Natural Ingredient That Provides Long-Lasting Antioxidant Protection and Reverses Visible Signs of Pollution-Induced Skin Damage. //Clin. Cosmet. Investig Dermatol. 2021 Sep 17; 14: 1257-1269. doi: 10.2147/CCID.S326492.

131. Rao N.K., Nammi S. Antidiabetic and renoprotective effects of the chloroform extract of *Terminalia chebula* Retz. seeds in streptozotocin-induced diabetic rats //BMC Complement. Altern. Med. 2006, May 7, 6, 17.

132. Ravi Shankara B.E., Ramachandra Y.L., Rajan S.S., Ganapathy P.S., Yarla N.S., Richard S.A., Dhananjaya B.L. Evaluating the Anticancer Potential of Ethanolic Gall Extract of *Terminalia chebula* (Gaertn.) Retz. (Combretaceae) // Pharmacognosy Res. 2016, Jul-Sep., 8(3), 209-212. doi: 10.4103/0974-8490.182919.

133. Reddy M.M., Dhas Devavaram J., Dhas J., Adeghate E., Starling Emerald B. Anti-hyperlipidemic effect of methanol bark extract of *Terminalia chebula* in male albino Wistar rats // Pharm. Biol. 2015, Aug., 53(8), 1133-1140. doi: 10.3109/13880209.2014.962058.

134. Reddy P., Pradeep S., S M.G., Dharmashekar C., G D., M R.S.C., Srinivasa C., Shati A.A., Alfaifi M.Y., Elbehairi S.E.I., Achar R.R., Silina E., Stupin V., Manturova N., Shivamallu C., Kollur S.P. Cell cycle arrest and apoptotic studies of *Terminalia chebula* against MCF-7 breast cancer cell line: an *in vitro* and *in silico* approach. // Front Oncol. 2023 Aug 29; 13: 1221275. doi: 10.3389/fonc.2023.1221275.

135. Rekha V., Jayamathi, RamaKrishnan, Vijayalakshmi D., Prabu, Kumar N., Manipal S., Keerthidaa Anti cariogenic effect of terminalia chebula // J. Clin. Diagn. Res. 2014, Aug., 8(8), ZC51-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/9844.4765.

136. Sadeghnia H.R., Jamshidi R., Afshari A.R., Mollazadeh H., Forouzanfar F., Rakhshandeh H. Terminalia chebula attenuates quinolinate-induced oxidative PC12 and OLN-93 cell death // Mult. Scler. Relat. Disord. 2017, May, 14, 60-67. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.012.

137. Sarkar A., Agarwal R., Bandyopadhyay B. Molecular docking studies of phytochemicals from *Terminalia chebula* for identification of potential multi-target inhibitors of SARS-CoV-2 proteins. // J. Ayurveda Integr. Med. 2022 Apr-Jun; 13(2): 100557. doi: 10.1016/j.jaim.2022.100557.

138. Sarkar R., Hazra B., Mandal N. Reducing power and iron chelating property of Terminalia chebula (Retz.) alleviates iron induced liver toxicity in mice // BMC Complement. Altern. Med. 2012, Aug 31, 12(1), 144.

139. Sasidharan I., Sundaresan A., Nisha V.M., Kirishna M.S., Raghu K.G., Jayamurthy P. Inhibitory effect of Terminalia chebula Retz. fruit extracts on digestive enzyme related to diabetes and oxidative stress // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2012, Aug., 27(4), 578-586.

140. Sharma P., Prakash T., Kotresha D., Ansari M.A., Sahrm U.R., Kumar B., Debnath J., Goli D. Antiulcerogenic activity of Terminalia chebula fruit in experimentally induced ulcer in rats // Pharm. Biol. 2011, Mar., 49(3), 262-268.

141. Shen Y.C., Juan C.W., Lin C.S., Chen C.C., Chang C.L. Neuroprotective effect of terminalia chebula extracts and ellagic acid in

PC12 cells - //Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. 2017, Jun 5, 14(4), 22-30. doi: 10.21010/ajtcam.v14i4.3.

142. Shendge A.K., Sarkar R., Mandal N. Potent anti-inflammatory Terminalia chebula fruit showed in vitro anticancer activity on lung and breast carcinoma cells through the regulation of Bax/Bcl-2 and caspase-cascade pathways. //J. Food Biochem. 2020 Dec; 44(12): e13521. doi: 10.1111/jfbc.13521.

143. Sheng Z., Yan X., Zhang R., Ni H., Cui Y., Ge J., Shan A. Assessment of the antidiarrhoeal properties of the aqueous extract and its soluble fractions of Chebulae Fructus (Terminalia chebula fruits) //Pharm. Biol. 2016, Sep., 54(9), 1847-1856. doi: 10.3109/13880209.2015.1131993.

144. Shyni G.L., Kavitha S., Indu S., Arya A.D., Anusree S.S., Vineetha V.P., Vandana S., Sundaresan A., Raghu K.G. Chebulagic acid from Terminalia chebula enhances insulin mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes via PPAR $\gamma$  signaling pathway //Biofactors. 2014, Nov-Dec., 40(6), 646-57. doi: 10.1002/biof.1193.

145. Silawat N., Gupta V.B. Chebulic acid attenuates ischemia reperfusion induced biochemical alteration in diabetic rats //Pharm. Biol. 2012, Sep 10.

146. Singh D., Singh D., Choi S.M., Zo S.M., Painuli R.M., Kwon S.W., Han S.S. Effect of Extracts of Terminalia chebula on Proliferation of Keratinocytes and Fibroblasts Cells: An Alternative Approach for Wound Healing //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2014, 2014, 701656. doi: 10.1155/2014/701656.

147. Singh G., Kumar P., Joshi S.C. Treatment of dermatophytosis by a new antifungal agent 'apigenin' //Mycoses. 2014, Aug., 57(8), 497-506. doi: 10.1111/myc.12188.

148. Song J.H., Shin M.S., Hwang G.S., Oh S.T., Hwang J.J., Kang K.S. Chebulinic acid attenuates glutamate-induced HT22 cell death by inhibiting oxidative stress, calcium influx and MAPKs phosphorylation. //Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018 Feb 1; 28(3): 249-253. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.12.062.

149. Sornwatana T., Bangphoomi K., Roytrakul S., Wetprasit N., Choowongkamon K., Ratanapo S. Chebulin: Terminalia chebula Retz. fruit-derived peptide with angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity //Biotechnol. Appl. Biochem. 2015, Nov-Dec., 62(6), 746-753. doi: 10.1002/bab.1321.

150. Srikumar R., Jeya Parthasarathy N., Sheela Devi R. Immunomodulatory activity of triphala on neutrophil functions //Biol. Pharm. Bull. 2005, Aug., 28(8), 1398-1403.

151. Srivastav A., Chandra A., Singh M., Jamal F., Rastogi P., Rajendran S.M., Bansode F.W., Lakshmi V. Inhibition of hyaluronidase activity of human and rat spermatozoa in vitro and

antispermatogenic activity in rats in vivo by *Terminalia chebula*, a flavonoid rich plant //Reprod. Toxicol. 2010, Apr., 29(2), 214-224.

152. Subramanian G., Shanmugamprema D., Subramani R., Muthuswamy K., Ponnusamy V., Tankay K., Velusamy T., Krishnan V., Subramaniam S. Anti-Obesity Effect of *T. Chebula* Fruit Extract on High Fat Diet Induced Obese Mice: A Possible Alternative Therapy. //Mol. Nutr. Food Res. 2021 May; 65(10): e2001224. doi: 10.1002/mnfr.202001224.

153. Suganthy N., Muniasamy S., Archunan G. Safety assessment of methanolic extract of *Terminalia chebula* fruit, *Terminalia arjuna* bark and its bioactive constituent 7-methyl gallic acid: In vitro and in vivo studies. //Regul. Toxicol. Pharmacol. 2018 Feb; 92: 347-357. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.12.019.

154. Sun G.L., Wang D. Gallic acid from *Terminalia chebula* inhibited the growth of esophageal carcinoma cells by suppressing the Hippo signal pathway. //Iran J. Basic. Med. Sci. 2020 Nov; 23(11): 1401-1408. doi: 10.22038/ijbms.2020.42283.9982.

155. Tasduq S.A., Singh K., Satti N.K., Gupta D.K., Suri K.A., Johri R.K. *Terminalia chebula* (fruit) prevents liver toxicity caused by sub-chronic administration of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in combination - //Hum. Exp. Toxicol. 2006 ,Mar., 25(3),111-118.

156. Tasneem Parapur S., Husain N., Khalid M., Mamdapur S.A.R., Kauser Khan K.A. Evaluation of the efficacy of topical *Terminalia chebula* Retz. with vinegar in the treatment of tinea corporis: a non-inferiority randomized controlled trial. //Drug Metab. Pers. Ther. 2023 Apr 4; 38(3): 237-245. doi: 10.1515/dmpt-2022-0188.

157. Tayal S., Duggal S., Bandyopadhyay P., Aggarwal A., Tandon S., Tandon C. Cytoprotective role of the aqueous extract of *Terminalia chebula* on renal epithelial cells //Int. Braz. J. Urol. 2012, Mar-Apr., 38(2), 204-213.

158. Thakur C.P., Thakur B., Singh S., Sinha P.K., Sinha S.K. The Ayurvedic medicines Haritaki, Amala and Bahira reduce cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits //Int. J. Cardiol. 1988, Nov., 21(2), 167-175.

159. Thoithoisana Devi S., Devika Chanu K., Singh N.B., Chaudhary S.K., Keithellakpam O.S., Singh K.B., Mukherjee P.K., Sharma N. Chemical Profiling and Therapeutic Evaluation of Standardized Hydroalcoholic Extracts of *Terminalia chebula* Fruits Collected from Different Locations in Manipur against Colorectal Cancer. //Molecules. 2023 Mar 23; 28(7): 2901. doi: 10.3390/molecules28072901.

160. Thomas N., Patil P., Sharma A., Kumar S., Singh V.K., Alagarasu K., Parashar D., Tapryal S. Studies on the antiviral activity of chebulinic acid against dengue and chikungunya viruses and in silico investigation of its mechanism of inhibition. //Sci. Rep. 2022 Jun 21; 12(1): 10397. doi: 10.1038/s41598-022-13923-6.

161. Tupe R.S., Kemse N.G., Khaire A.A., Shaikh S.A. Attenuation of glycation-induced multiple protein modifications by Indian antidiabetic plant extracts //Pharm. Biol. 2017, Dec., 55(1), 68-75.

162. Uddin M.S., Al Mamun A., Kabir M.T., Jakaria M., Mathew B., Barreto G.E., Ashraf G.M. Nootropic and Anti-Alzheimer's Actions of Medicinal Plants: Molecular Insight into Therapeutic Potential to Alleviate Alzheimer's Neuropathology. //Mol. Neurobiol. 2019 Jul; 56(7): 4925-4944. doi: 10.1007/s12035-018-1420-2.

163. Upadhyay S., Tripathi P.K., Singh M., Raghavendhar S., Bhardwaj M., Patel A.K. Evaluation of medicinal herbs as a potential therapeutic option against SARS-CoV-2 targeting its main protease. //Phytother. Res. 2020 Dec; 34(12): 3411-3419. doi: 10.1002/ptr.6802.

164. Velmurugan A., Madhubala M.M., Bhavani S., Satheesh Kumar K.S., Sathyanarayana S.S., Gurucharan N. An in-vivo comparative evaluation of two herbal extracts *Emblica officinalis* and *Terminalia Chebula* with chlorhexidine as an anticaries agent: A preliminary study //J. Conserv. Dent. 2013, Nov., 16(6), 546-549. doi: 10.4103/0972-0707.120958.

165. Waheed S., Fatima I. Instrumental neutron activation analysis of *Emblica officinalis*, *Terminalia bellerica* and *Terminalia chebula* for trace element efficacy and safety - //Appl. Radiat. Isot. 2013, Jul., 77, 139-144. doi: 10.1016/j.apradiso. 2013.03.007.

166. Wang H., Fowler M.I., Messenger D.J., Ordaz-Ortiz J.J., Gu X., Shi S., Terry L.A., Berry M.J., Lian G., Wang S. Inhibition of the intestinal postprandial glucose transport by gallic acid and gallic acid derivatives. //Food Funct. 2021 Jun 21; 12(12): 5399-5406. doi: 10.1039/d1fo01118a.

167. Wang H., Shi S., Wang S. Can highly cited herbs in ancient Traditional Chinese medicine formulas and modern publications predict therapeutic targets for diabetes mellitus? //J. Ethnopharmacol. 2017, Nov 2, 213, 101-110. doi: 10.1016/j.jep. 2017.10.032.

168. Wang X., Fisher D., Pronyuk K., Dang Y., Zhao L. Agent in Urgent Need of Clinical Practice: Corilagin. //Mini Rev. Med. Chem. 2023; 23(16): 1642-1652. doi: 10.2174/1389557523666230112110317.

169. Wu G., Dong Z., Dong J., Wei L., Shi R., Kang S., Zhang D. Effects of mongolian medicine *Terminalia chebula* Retz. on 6 CYP450 enzymes in rats. //Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2020 Dec 1; 13(12): 3128-3138.

170. Wu Q., He M., Wang J., Tong T., Yang D., Tang H. The therapeutic mechanism of *Chebulae Fructus* in the treatment of immunosuppression in Chinese yellow quail on the basis of network pharmacology. //Front Vet. Sci. 2023 May 19; 10: 1123449. doi: 10.3389/fvets.2023.1123449.

171. Yakaew S., Itsarasook K., Ngoenkam J., Jessadayannamaetha A., Viyoch J., Ungsurungsie M. Ethanol extract of *Terminalia chebula* fruit

protects against UVB-induced skin damage //Pharm. Biol. 2016, Nov., 54(11), 2701-2707.

172. Yang M.H., Ali Z., Khan I.A., Khan S.I. Anti-inflammatory activity of constituents isolated from *Terminalia chebula* //Nat. Prod. Commun. 2014, Jul., 9(7), 965-968.

173. Yao G., Miao X., Wu M., Lv Z., Bai Y., Chang Y., Ouyang H., He J. Pharmacokinetics of active compounds of a *Terminalia chebula* Retz. Ethanolic extract after oral administration rats using UPLC-MS/MS. //Front Pharmacol. 2023 Jan 13; 14: 1067089. doi: 10.3389/fphar.2023.1067089.

174. Yin J., Zhu H.T., Zhang M., Wang D., Yang C.R., Zhang Y.J. Termitomenins F and G, Two New Lignan Glucosides from *Terminalia chebula* var. *tomentella* (Kurz) C. B. Clarke. //Nat. Prod. Bioprospect. 2021 Oct; 11(5): 565-572. doi: 10.1007/s13659-021-00314-z.

175. Yukawa T.A., Kurokawa M., Sato H., Yoshida Y., Kageyama S., Hasegawa T., Namba T., Imakita M., Hozumi T., Shiraki K. Prophylactic treatment of cytomegalovirus infection with traditional herbs //Antiviral research 1996, Oct; 32 (2), 63-70.

176. Zeng Q., Xiong Q., Lin K., Liang Z., Zhou M., Tian X., Xu C., Ru Q. *Terminalia chebula* extracts ameliorate methamphetamine-induced memory deficits via activating the ERK and Nrf2 pathway. //Brain Res. Bull. 2022 Jun 15; 184: 76-87. doi: 10.1016/j.brainresbull.2022.04.002.

177. Zhang C., Jiang K., Qu S.J., Zhai Y.M., Tan J.J., Tan C.H. Triterpenoids from the barks of *Terminalia chebula* //J. Asian. Nat. Prod. Res. 2015, 17(10), 996-1001. doi: 10.1080/10286020.2015.1052803.

178. Zhang X.J., He L.J., Lu Q., Li D.Y. [Pharmacological activity of *Terminalia chebula*] //Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2016, Feb., 41(4), 619-623. doi: 10.4268/cjcmm20160412.

179. Zhang X.R., Qiao Y.J., Zhu H.T., Kong Q.H., Wang D., Yang C.R., Zhang Y.J. Multiple in vitro biological effects of phenolic compounds from *Terminalia chebula* var. *tomentella*. //J. Ethnopharmacol. 2021 Jul 15; 275: 114135. doi: 10.1016/j.jep.2021.114135.

180. Zhao H., Duan S., Shi Y., Zhang M., Zhang L., Jin Z., Fu W., Xiao W., Bai T., Zhang X., Wang Y. Naru-3 inhibits inflammation, synovial hyperplasia, and neovascularization in collagen-induced arthritis in rats. //J. Ethnopharmacol. 2023 Jul 15; 311: 116350. doi: 10.1016/j.jep.2023.116350.

181. Zhao L., Duan Z., Wang Y., Wang M., Liu Y., Wang X., Li H. Protective effect of *Terminalia chebula* Retz. extract against A $\beta$  aggregation and A $\beta$ -induced toxicity in *Caenorhabditis elegans*. //J. Ethnopharmacol. 2021 Mar 25; 268: 113640. doi: 10.1016/j.jep.2020.113640.

182. Zhao L., Yue Z., Wang Y., Wang J., Ullah I., Muhammad F., Zhou Y., Zhu H., Wang X., Li H. Autophagy activation by *Terminalia*

chebula Retz. reduce A $\beta$  generation by shifting APP processing toward non-amyloidogenic pathway in APP<sup>swe</sup> transgenic SH-SY5Y cells. //Phytomedicine. 2022 Aug; 103: 154245. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154245.

183. Zhao Y., Liu F., Liu Y., Zhou D., Dai Q., Liu S. Anti-Arthritic Effect of Chebulanin on Collagen-Induced Arthritis in Mice //PLoS One. 2015, Sep 24, 10(9), e0139052. doi: 10.1371/journal.pone.0139052.

184. Zhi M., Liu K., Han S., Xu J., Li W., Li F., Han X., Tang Y., Liu Z., Wang H., Du H. Influence of Different Dosage Forms on Pharmacokinetics of 6 Alkaloids in Raw *Aconiti Kusnezoffii* Radix (*Caowu*) and *Chebulae Fructus*- (*Hezi*) Processed *Caowu* by UPLC-MS/MS. //Biomed. Res. Int. 2020 Sep 21; 2020:1942849. doi: 10.1155/2020/1942849.

185. Zhou R., Lin K., Leng C., Zhou M., Zhang J., Li Y., Liu Y., Ye X., Xu X., Sun B., Shu X., Liu W. Chebulic Acid Prevents Hypoxia Insult via Nrf2/ARE Pathway in Ischemic Stroke. //Nutrients. 2022 Dec 19; 14(24): 5390. doi: 10.3390/nu14245390.

**УДК: 615.324****МЕСТО ФИТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНСОМНИЙ**

doi: 10.24412/cl-34438-2023-665-224-260.

**САИДОВА МАМЛАКАТ ГАФУРОВНА**

*PhD, ассистент кафедры нормальной физиологии  
Таджикского государственного медицинского  
университета. Город Душанбе Республика Таджикистан.*

ORCID ID 0009-0002-9376-2428

**ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА**

*доктор медицинских наук, ассистент кафедры нормальной  
физиологии Таджикского государственного медицинского  
университета имени Абу али ибни Сино, г. Душанбе, Республика*

*Таджикистан. ORCID ID 0000-0001-9310-7699***ГАНИЕВА МАНИЖА ТЕМУРОВНА**

*кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой  
неврологии, психиатрии и медицинской психологии Таджикского  
государственного медицинского университета. Город Душанбе*

*Республика Таджикистан. ORCID ID 0009-0003-6526-4365***КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

*руководитель медицинского центра «Магия здоровья»,  
ассистент кафедры народной медицины и профессиональных  
болезней Бухарского государственного медицинского  
института. Город Бухара. Республика Узбекистан.*

ORCID ID 0000-0002-2162-9823.

**АННОТАЦИЯ**

*Фитотерапия в комплексе лечебных мероприятий при нарушениях сна занимает особое место. Основным преимуществом фитотерапии является высокая эффективность при отсутствии побочного действия. Лекарственные травы при инсомниях применяются в различных лекарственных формах:*

*I. Отвары как отдельных лекарственных трав, так и травяных сборов. Прием сборов, а не отдельных компонентов считается более эффективным.*

*II. Настои и настойки лекарственных трав. Существуют настои водные и настойки спиртовые на основе отдельных препаратов и травяных сборов.*

*III. Снотворные травяные подушки. Для наполнения подушек обычно используют шишки хмеля, лаванду, душицу, мяту, чабрец, герань, зверобой, лавр благородный, хвою сосны.*

*IV. Травяные ванны: ванны с отварами трав (хвоя сосны, шишки хмеля, корень валерианы). Ванну с травами обычно принимают за полчаса–час до сна в течение 20 минут. Температура воды в ванне 37–40 °С.*

*V. Ароматические масла с травами: лаванды, шалфея, мелиссы, розы. Ароматические масла наносятся на виски, на подушку (несколько капель) или добавляются в ванну перед сном (около 10 капель на ванну).*

*VI. Фармакопрессура — метод, представляющий синтез точечного массажа и фитотерапии,— втирание извлечений из растений в биологически активные точки.*

*Лекарственные травы содержат сложную смесь соединений. Научные исследования показывают, что сомногенный эффект большинства фитопрепаратов реализуется преимущественно через воздействие на ГАМК-ергическую систему.*

**Ключевые слова:** *инсомнии, фитотерапия, ГАМК, валериана, пустырник, мелисса, подорожник, хмель, хвощ полевой.*

## PLACE OF PHYTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF INSOMNIA

**SAIDOVA MAMLUKAT GAFUROVNA**

*PhD, Assistant, Department of Normal Physiology,*

*Tajik State Medical University. City of Dushanbe Republic of Tajikistan. ORCID ID 0009-0002-9376-2428*

**KHALIMOVA FARIZA TURSUNBAEVNA**

*Doctor of Medical Sciences, Assistant, Department of Normal Physiology, Abu Ali Ibni Sino Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan. ORCID ID 0000-0001-9310-7699*

**GANIEVA MANIZHA TEMUROVNA**

*PhD, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology, Tajik State Medical University. City of Dushanbe Republic of Tajikistan. ORCID ID 0009-0003-6526-4365*

**KAROMATOV INOMJON DZHURAEVICH**

*Head of the Medical Center "Health Magic," Assistant of the Department of Folk Medicine and Professional Diseases of the Bukhara State Medical Institute. City of Bukhara. Republic of Uzbekistan. ORCID ID 0000-0002-2162-9823.*

**ABSTRACT**

*Herbal medicine in the complex of therapeutic measures for sleep disorders occupies a special place. The main advantage of herbal therapy is its high efficacy in the absence of a side effect. Medicinal herbs for insomnia are used in various dosage forms:*

*I. Decoctions of both individual medicinal herbs and herbal collections. Accepting fees rather than individual components is considered more efficient.*

*II. Infusions and tinctures of medicinal herbs. There are water infusions and alcohol tinctures based on individual preparations and herbal collections.*

*III. Sleeping pills. To fill the pillows, hop cones, lavender, fragrance, mint, thyme, geranium, St. John's wort, noble laurel, pine needles are usually used.*

IV. Herbal baths: baths with decoctions of herbs (pine needles, hop cones, valerian root). An herbal bath is usually taken as a polchasa–chas before bedtime for 20 minutes. The water temperature in the bath is 37-40 °C.

V. Aromatic oils with herbs: lavender, sage, balm, roses. Aromatic oils are applied to the whisky, to the pillow (a few drops) or added to the bath before bed (about 10 drops per bath).

VI. Pharmacopressure - a method representing the synthesis of spot massage and herbal therapy - rubbing extracts from plants into biologically active points.

Medicinal herbs contain a complex mixture of compounds. Scientific studies show that the somnogenic effect of most phytopreparations is realized mainly through the effect on the GABA-ergic system.

**Key words:** insomnia, herbal medicine, GABA, valerian, motherwort, balm, plantain, hop, field horsetail.

## УЙҚУСИЗЛИКНИ ДАВОЛАШДА ФИТОТЕРАПИЯНИНГ ЎРНИ

### САИДОВА МАМЛАКАТ ГАФУРОВНА

PhD, нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.

ORCID ID 0009-0002-9376-2428

### ХАЛИМОВА ФАРИЗА ТУРСУНБАЕВНА

т.ф.д., нормал физиология кафедраси ассистенти,  
Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон давлат тиббиёт  
университети, Душанбе ш., Тоҷикистон Республикаси.

ORCID ID 0000-0001-9310-7699

### ГАНИЕВА МАНИЖА ТЕМУРОВНА

т.ф.н., неврология, психиатрия ва тиббий психология  
кафедраси мудири, Абу али ибни Сино номидаги Тоҷикистон

давлат тиббиёт университети, Душанбе ш., Тоҷикистон  
Республикаси. ORCID ID 0009-0003-6526-4365

**КАРОМАТОВ ИНОМДЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

«Магия здоровья» тиббий маркази бошлиғи, халқ  
табобати ва касб касалликлари кафедраси ассистенти,  
Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро ш., Ўзбекистон  
Республикаси ORCID ID 0000-0002-2162-9823

**АННОТАЦИЯ**

Фитотерапия уйқу бузилишларини даво муолажалари комплекс терапиясида алоҳида ўринни эгаллайди. Фитотерапиянинг асосий устунлиги юқори самарадорлик билан биргалликда ноҳужа таъсирларнинг йўқлиги ҳисобланади. Доривор ўсимликлар инсомнияларни даволашда турли шаклларда ишлатилади:

I. Алоҳида доривор ўсимликларнинг ёки уларнинг аралашмасининг дамламаси. Алоҳида компонентдан кўра аралашмаларни қабул қилиш фойдалироқ саналади.

II. Доривор ўсимликларнинг тиндирмаси. Алоҳида ўсимлик ёки уларнинг аралашмасининг сувли ёки спиртли тиндирмаси мавжуд.

III. Ухлатувчи ўтли ёстиқлар. Ёстиқларни тўлдириш учун одатда қулмоқ, лаванда, тоғрайҳон, ялпиз, жамбил, герань, далачой, лавр, қарағай ишлатишади.

IV. Ўтли ванналар: ўтларнинг қайнатмаси билан ванналар (қарағай, қулмоқ, кадиўт илдизи). Ўтли ванналарни одатда уйқудан ярим ёки бир соат олдин 20 дақиқа давомида қабул қилишади. Ваннадаги сув ҳарорати 37–40 °С.

V. Ўтлар билан ароматик (ҳидли) мойлар: лаванда, мармарак, лимонўт, атиргуллар. Ароматик мойлар чакка соҳасига, ёстиққа (бир неча томчи) ёки уйқудан олдин ваннага (10 томчи атрофида) солинади.

VI. Фармакопрессура — нуқтали уқалаш ва фитотерапия биргаликда қўлланиладиган усул, — ўсимлик маҳсулотлари биологик актив нуқталарга суртилади.

Доривор ўсимликлар мураккаб бирикмалар аралашмасидан иборат. Илмий тадқиқотлар кўрсатишича, фитопрепаратларнинг уйқу чақирувчи эффекти асосан ГАМК-ергик тизимга таъсир орқали амалга ошади.

**Калит сўзлар:** уйқусизлик, фитотерапия, ГАМК, кадиўт, арслонқуйруқ, лимонўт, зубтурум, қулмоқ, қирқбўғим.

Фитотерапия в комплексе лечебных мероприятий при нарушениях сна занимает особое место. Основным преимуществом фитотерапии является высокая эффективность при отсутствии побочного действия. В отличие от синтетических препаратов, препараты лекарственных трав, оказывают быстрое действие на надклеточные и внутриклеточные метаболические процессы. Лечебный эффект лекарственных растений бывает стойким и длительным. Метод фитотерапии является альтернативным и высокоэффективным методом лечения инсомнии - [20].

Фитотерапия используется для лечения инсомнии в странах по всему миру на протяжении веков. Анксиолитическое и седативное свойства лекарственных растений были описаны в древние времена – [12; 20].

Лекарственные травы при инсомниях применяются в различных лекарственных формах:

I. **Отвары** как отдельных лекарственных трав, так и травяных сборов. Прием сборов, а не отдельных компонентов считается более эффективным.

II. **Настои** и настойки лекарственных трав. Существуют настои водные и настойки спиртовые на основе отдельных препаратов и травяных сборов.

III. **Снотворные** травяные подушки. Для наполнения подушек обычно используют шишки хмеля, лаванду, душицу, мяту, чабрец, герань, зверобой, лавр благородный, хвою сосны.

IV. **Травяные** ванны: ванны с отварами трав (хвоя сосны, шишки хмеля, корень валерианы). Ванну с травами обычно принимают за полчаса–час до сна в течение 20 минут. Температура воды в ванне 37–40 °С.

V. **Ароматические** масла с травами: лаванды, шалфея, мелиссы, розы, нероли. Ароматические масла наносятся на виски, на подушку (несколько капель) или добавляются в ванну перед сном (около 10 капель на ванну).

VI. **Фармакопрессура** — метод, представляющий синтез точечного массажа и фитотерапии,— втирание извлечений из растений в биологически активные точки - [12].

Лекарственные травы содержат сложную смесь соединений. Научные исследования показывают, что сомногенный эффект большинства фитопрепаратов реализуется преимущественно через воздействие на ГАМК-ергическую систему - [12] с участием следующих механизмов:

- 1) изменение состояния ГАМК-рецепторов;
- 2) увеличение синтеза ГАМК;
- 3) влияние на освобождение ГАМК;
- 4) усиление сродства ГАМК к ГАМК-рецепторам в подкорковых образованиях, ослабляя ее возбуждающее влияние на кору головного мозга. Нарушение метаболизма ГАМК играет ведущую роль в патогенезе невротических стрессиндуцированных расстройств и инсомнии - [12; 20].

Систематический обзор показал, что использование лекарственных трав в качестве монотерапии может иметь потенциальные преимущества при лечении постинсультных инсомний при назначении в качестве альтернативы обычным лекарствам – [44; 48; 125; 34].

Мета анализ рандомизированных клинических исследований показал, что ингаляционная ароматерапия эффективна для улучшения проблем со сном – [109; 74; 37-40].

Эфирное масло аниса (**Anisum vulgare Goerth.**) увеличивает обезболивающие свойства кодеина, седативные свойства диазепама, антидепрессивные свойства имипрамина и флуоксетина уменьшал снотворное действие пентобарбитала – [171].

В болгарской народной медицине горячие настои листьев апельсина (**Citrus sinensis (L.) Osbeck.**) применяют как эффективное седативное средство (2-4 гр. листьев, на 1 стакан воды). Масло апельсина обладает выраженными анксиолитическими свойствами – [80].

Боярышник (**Crataeguss anguinea Pall.**) известное лекарственное растение, обладающее седативными и кардиопротективными свойствами. Подтверждены, определенные народной медициной седативные и противоболевые свойства плодов боярышника – [99; 67].

В аюрведической медицине боярышник считают стимулирующим, ветрогонным, сосудорасширяющим, мочегонным средством. Его назначают при сердечной слабости, гипертонии, бессоннице - [12].

В современной научной медицине буквицу (**Betonica foliosa Rupr.**) применяют как седативное средство. По силе воздействия на ЦНС и артериальное давление, трава буквицы превосходит траву пустырника в 2-3 раза - [12].

Экспериментальные исследования валерианы показали, что корневища, и корни валерианы (*Valeriana officinalis* L.) оказывают на человека седативное, спазмолитическое, коронарорасширяющее воздействие – [17]. Но, рандомизированные клинические, плацебо контролируемые исследования препаратов валерианы не дали четких доказательств наличия седативных свойств растения – [147]. Дальнейшие исследования наметили валериановую кислоту как агент с седативными свойствами – [151].

Валериана благотворно влияет на качество сна – [189; 170; 102; 183; 90; 76; 82; 45; 30; 197; 10]. Эти свойства подтверждены рандомизированными исследованиями – [78; 172], в том числе при бессоннице у женщин, в постменопаузальный период – [184; 185; 60]. Прием валерианы улучшает процесс засыпания и длительность сна у больных с инсомниями у онкологических больных – [65]. Некоторые исследователи не нашли особых различий между плацебо и препаратами валерианы в улучшении качества сна – [186].

Мета анализ рандомизированных клинических исследований показал, что пока нет убедительных данных об эффективности валерианы при лечении инсомний, но отмечено, что она безопасна в применении – [154; 133]. Сочетание травы синюхи голубой и валерианы эффективно при лечении инсомний – [46].

Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования показали эффективность фитопунктуры на седативные точки маслом валерианы при инсомниях – [71; 31; 62; 108].

Экспериментальные исследования показали, что прием валерианы приводит к появлению картины в ЭЭГ, характерных для сна – [83]. Рандомизированные, контролируемые клинические исследования показали, что препарат NSF - 3 (экстракты валерианы, пассифлоры, шишек хмеля) может служить альтернативой известному препарату Золдитем, при лечении инсомний – [144].

Корень валерианы оказывает терапевтическое воздействие при нарушениях сна и беспокойстве при биполярных расстройствах – [61]. Экспериментальные исследования показали, что при дозе 12 мг/кг анксиолитический эффект валериановой кислоты был таким же сильным, как и у диазепама, помогает при инсомниях – [177; 160].

При нарушениях сна, процесса засыпания хорошо зарекомендовало себя средство – Меновален (мята+валериана) – [7].

Вишневый сок (**Prunus cerasus L.**) улучшает засыпание и качество сна – [159; 153]. Эти свойства связывают с тем, что плоды вишни, особенно кислых сортов содержат мелатонин – [107].

Спиртовые экстракты семян граната (**Punica granatum L.**) оказывают анксиолитическое воздействие – [127].

Экспериментальные исследования выявили антидепрессантные и анксиолитические свойства сока грейпфрута (**Citrus paradisi Macf.**) – [139].

Препараты душицы (**Origanum tuttahantum Gontsch.**) потенцируют действие седативных лекарственных средств, ингибируют действие тонизирующих медикаментов – [11]. Успокаивающее действие травы делает очень полезным её применение при гипертонической болезни, невроза, инсомниях – [19]. Трава имеет некоторые побочные действия и противопоказана в период менструации, при беременности. Нужно отметить, что длительный прием травы может привести к понижению потенции у мужчин. Ванны в отваре травы применяют как седативное, противовоспалительное средство - [12].

Препараты зверобоя (**Hypericum perforatum L.**) эффективны при лечении симптомов климактерического синдрома (приливах, бессоннице, депрессиях, головной боли и др.) – [88; 131; 93; 116]. Флавоноид биса-пигенин, выделенный из листьев зверобоя обладает

выраженной антидепрессантной и анксиолитической активностью – [22; 23; 24].

Современные фитотерапевты в своей практике используют водные настои травы зизифоры (**Ziziphora brevicalys Juz.**) (1 столовой ложка на 1 стакан), при токсикоинфекциях, как средство, понижающее артериальное давление, как седативное, спазмолитическое средство при неврозах, гипертонической болезни. По их сведениям, седативное свойство травы проявляется через 30-35 мин. после приёма и продолжается не менее 5 часов – [12].

Семена кардамона (**Amomum repens Son.**) обладают холинергическими свойствами, оказывают гипотензивное, седативное, спазмолитическое, противовоспалительное, мочегонное воздействие – [56; 95].

Соцветия конопли (**Cannabis sativa L.**) содержат каннабиол и поэтому рекомендуются как седативное, противосудорожное средство при бессоннице, эпилепсии. Предварительные клинические испытания показали, что каннабидиол, принятый во внутрь (150-600 мг/день), оказывает терапевтическое воздействие при бессоннице и эпилепсии, седативное воздействие – [198].

Семена кориандра (**Coriandrum sativum L.**) оказывали седативное воздействие, соизмеримые с действиями известных транквилизаторов – [87]. Спиртовой экстракт растения в дозе 100 мг/на кг оказывал транквилизирующее действие, соизмеримые с терапевтическими дозами диазепама – [138]. Этот же экстракт удлиняет продолжительность сна – [164]. Эти свойства травы связывают с монотерпеном линаоолом – [93]. Экспериментальные исследования выявили анксиолитические свойства экстрактов растения – [50; 132].

Экстракты кипрея (**Epilobium angustifolium L.**) оказывают анксиолитическое воздействие – [21].

Масло лавра (**Laurus nobilis L.**) оказывает седативное действие, увеличивает объем кратковременной памяти – [49; 42]. [173] - определили седативные и анти-конвульсивные свойства составляющих эфирного масла растения - [12].

Положительные результаты получены при использовании препаратов лагохилуса (**Lagochilus inebrians Bunge.**) при лечении неврозов. Определено, что лагохилус нормализует баланс между торможением и возбуждением в нервной системе. Препараты лагохилуса также тормозят вестибулярный анализатор, это свойство успешно использовано при лечении болезни Меньера. Благодаря седативному действию, лагохилус понижает артериальное давление - [12].

Лагохилин улучшает моторику ЖКТ, а наличие дубильных веществ и седативное воздействие стало причиной хороших эффектов при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки - [12].

Прием сока лимона (**Citrus limonum Rissa.**) с соком граната оказывает анксиолитическое и антидепрессивное воздействие – [123; 169]. Экспериментальные исследования показали, что лимонен кожуры цитрусовых оказывает седативное воздействие посредством регулирования синтеза допамина и воздействия на серотониновые рецепторы – [195]. Масло лимона обладает седативными, антидепрессивными свойствами – [130].

Экспериментально выявлена анксиолитическая активность сухого экстракта цветков липы (**Tilia cordata Mill.**) – [26].

Экспериментальные исследования выявили нейро-протективные, анксиолитические свойства люцерны (**Medicago sativa L.**) – [66; 180].

Магнолол и хонокиол магнолии (**Magnolia grandiflora L.**) обладают седативными, анксиолитическими свойствами – [192; 129; 128; 126].

Майоран (**Origanum majorana L.**) рекомендуют как седативное средство при бессоннице, неврозах, головных болях, при кашле – [168]. Экспериментальные исследования выявили седативные и противоэпилептические свойства майорана – [81]. Эфирные масла майорана широко используются в ароматерапии – [5; 14].

В современной народной медицине Таджикистана лепестки мака самосейки (**Papaver rhoeas L.**) принимают во внутрь, в виде настоев как успокаивающее, противокашлевое средство при простудах, бессоннице. Экстракты лепестков мака самосейки обладают выраженной седативной активностью – [182]. Исследования на животных выявили антидепрессивные свойства мака самосейки, сопоставимые с воздействием флуоксетина – [156].

Настойки кожуры мандарина (**Citrus reticulata Blanco**) и апельсина (**Citrus sinensis (L.) Osbeck.**) оказывают терапевтическое воздействие при инсомниях – [27]. Сушеная кожура мандарина обладает анксиолитическими свойствами – [113].

Китайская и японская народная медицина использует настойку кожуры мандарина, водный ее настой или отвар при кашле, бронхите, тошноте, как желудочное, седативное средство – [113].

Рандомизированные, плацебо контролируемые исследования показали, что трава мелиссы (**Melissa officinale L.**), в сочетании с *N. menthoides* Boiss. может служить терапевтическим средством при лечении инсомний – [165; 15]. Научные исследования выявили анксиолитические, противовирусные, спазмолитические, улучшающее настроение, память свойства препаратов мелиссы – [176]. В современной научной медицине мелисса используется при лечении неврозов, бронхиальной астмы, гипертонической болезни, болезнен-

ных менструаций. Известно, что препараты мелиссы действуют на уровне лимбической системы. Экспериментальные исследования выявили анксиолитические и антидепрессивные свойства экстрактов растения – [111; 70; 187; 137].

Клинические исследования показали, что 8-недельный прием 3 гр. экстракта мелиссы уменьшает депрессию, беспокойство, напряжение, беспорядок сна у больных ишемической болезнью сердца – [103].

Экспериментальные исследования показали, что водные экстракты миндаля (***Amygdalus communis L.***) обладают седативными гипногенными свойствами – [51].

Миристин мускатного ореха (***Myristica fragrans Houtt.***) оказывает анксиолитическое воздействие – [134].

Манолов (1979) определил гипноседативное воздействие водных настоев травы ноготков (***Calendula officinalis L.***). В киргизской народной медицине цветки календулы применяются как кровоостанавливающее, успокаивающее, ранозаживляющее средство – [43].

Настойка высушенной зеленой травы овса (***Avena sativa L.***) используется как хорошее успокаивающее средство, при бессоннице.

Рандомизированные, плацебо контролируемые исследования показали, что однократный прием 800 мг Neuravena® (специфическая композиция зеленого овса), улучшает оптимизацию нейронных ресурсов и положительно влияет на когнитивную деятельность в задачах, связанных с исполнительными функциями, скоростью обработки и вниманием, предотвращает вредные эффекты усталости во время выполнения задачи, нормализует сон – [145].

Исследования на лабораторных животных выявили анксиолитические, седативные, миорелаксантные свойства семян пажитника (***Trigonella foenum-graecum L.***) в дозе 200мг/кг веса – [59].

Спиртовые экстракты семян *Trigonella foenum graecum* оказывает антидепрессивное воздействие, путем ингибирования моно-аминоксидазы MAO-A и B, нормализуют сон – [124].

Исследования на животных выявили седативные и антидепрессантные свойства экстрактов пиона (***Paeonia officinalis* Rets.**) – [142; 143; 191]. Препараты пиона считаются стрессо-протекторными средствами, помогают при инсомниях – [2].

В современной научной медицине подорожник (***Plantago major* L.**) используется как ранозаживляющее, обезболивающее, противовоспалительное, противоаллергическое, снотворное, седативное, обволакивающее и умеренное гипотензивное средство – [33; 9; 152]. Траву подорожника включают в состав сборов при нарушениях сна. Экспериментальные исследования показали, что водный экстракт сбора, состоящего из *Mentha spicata* и *Plantago major* оказывает анксиолитическое и гипногенное воздействие – [32; 69; 28; 29].

Лактоны однолетней полыни улучшает мозговое кровообращение – [8]. Экспериментальные исследования выявили выраженные седативные свойства однолетней полыни (***Artemisia annua* L.**) – [86].

Экспериментальные исследования показали, что водно-спиртовые экстракты портулака (***Portulaca oleracea* L.**) обладают анксиолитической активностью, улучшают пространственные познавательные функции у овариэктомированных диабетических крыс – [89]. В народной медицине центрально-азиатских стран трава портулака применяется при бессонницах - [36].

В листьях пустырника (***Leonurus cardiaca* auct fl. Ross.**) определены лабдановые дитерпены этиллеоперсин и метиллеоперсин – [157; 53].

В современной таджикской народной медицине чай из пустырника используется при нервном истощении, истерии, эпилеп-

сии, сердцебиениях, как снотворное, противовоспалительное, потогонное и слабительное средство – [18].

Масляные экстракты пустырника оказывают анксиолитическое воздействие – [25; 35]. В современной медицине пустырник используют в основном как успокаивающее средство при гипертонической болезни, при ИБС, неврозах – [193]. В сборах с другими травами, трава пустырника успешно применяется при лечении депрессивных состояний – [6].

В современной научной медицине определено, что водные извлечения роз (**Rosa centifolia L.**) оказывают наркотическое воздействие на нервную систему – [17]. Спиртовые экстракты лепестков роз оказывают гипнотическое воздействие – [162]. Спиртовые и водные экстракты лепестков роз оказывают гипнотическое воздействие, потенцируют воздействие фенобарбитала – [155; 163].

Экстракты розмарина (**Rosmarinus officinalis**) могут оказывать терапевтическое действие при бессоннице через серотонинергические синапсы, комбинируя PPK-Seq – [135].

Рандомизированные, клинические, контролируемые исследования показали, что ромашка (**Matricaria chamomile L.**) помогает при хронической инсомнии – [199; 52]. Мета анализ показал, что ромашка эффективна и безопасна для лечения нарушений сна – [104].

Клинические рандомизированные исследования выявили у ромашки транквилизирующие свойства – [57; 13]. Также выявлены анксиолитические и антидепрессивные свойства травы – [58]. Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования показали, что длительный прием (в течение 12 недель) экстракта ромашки 1500 мг - (500 мг капсула 3 раза ежедневно) уменьшает выраженность симптомов генерализованного тревожного расстройства – [140; 122; 141].

Спиртовые экстракты руты (**Ruta graveolens L.**) действуют седативно, предупреждают судороги – [97]. Алкалоид перфорин, содержащийся в этой траве, по своим седативным свойствам превосходит препарат мепротан в 2-4 раза - [12].

Настой листьев салата (**Lactuca scariola L.**) (1:10), благодаря лактуцину оказывает снотворное, седативное воздействие. Экспериментальные исследования показали, что гидроалкогольные экстракты листьев продлевают вызванную пентобарбиталом продолжительность сна в дозе 400 мг/кг – [95]. Фенольные вещества листьев салата обладают выраженными транквилизирующими, анксиолитическими свойствами – [100; 101].

Трава сафлора (**Carthamus tinctorius L.**) очень популярна при лечении бессонницы – [72]. Экстракты растения и в особенности сафранал обладает анксиолитическими и гипнотическими свойствами – [106; 148]. Выявлены седативные и антидепрессивные свойства экстрактов цветков сафлора – [161].

В современной народной медицине отвар корней синюхи (**Polemonum coeruleum L.**) используется как успокаивающее средство при истерии, неврозах, бессоннице. Трава обладает седативными свойствами, превосходящими таковые валерианы в 8-10 раз – [46; 47].

Определено гипнотическое воздействие спиртовых экстрактов солодки (**Glycyrrhiza glabra L.**), посредством модуляции GABA(A)-BZD рецепторов – [75; 105]. В китайской народной медицине корни уральской солодки применяются при лечении бессонницы – [179].

Экспериментальные исследования показали, что глабридин солодки может оказывать успокаивающее и снотворное воздействие путем воздействия на GABA<sub>A</sub> рецепторы нервной ткани – [119].

Определены антистрессовые свойства препаратов спаржи (**Asparagus officinalis L.**) – [121; 73; 115].

Рандомизированные, плацебо контролируемые исследования показали, что экстракты спаржи уменьшают психическое напряжение, нормализуют качество сна у здоровых индивидуумов при психологических стрессах – [114; 188].

Трава тысячелистника (*Achillea millefolium* L.) обладает выраженными противовоспалительными, седативными и другими свойствами – [54; 55; 149].

Спиртовые экстракты тысячелистника оказывают выраженное анксиолитическое воздействие, эффективны при инсомниях – [64].

В китайской народной медицине унаби (***Ziziphus jujube* Mill.**) считают средством от бессонницы – [194]. Косточки унаби оказывают снотворный, седативный эффект, нормализуют ритм сердца, сокращают мускулатуру матки. 100 гр. размельченных косточек унаби варят в 500 мл. воды, в течение 10 минут, добавляют 200 мл. 96% спирта, настаивают 8 часов. Принимают настойку по 1 столовой ложке 4 раза в день при истерии, головокружении, тахикардии. Снотворными и седативными свойствами обладают и водные экстракты листьев унаби – [79].

У жужубозида, вещества выделенного из семян унаби определены свойства, угнетать выработку сигнала в гиппокампе – [178; 197; 110]. Спиртовые экстракты семян унаби усиливают передачу сигналов в синапсах гиппокампа – [120]. У этого вещества определены седативные и снотворные свойства – [117; 118; 68]. Спиртовый экстракт сбора, состоящего из кориандра, унаби, лаванды и Melissa обладает выраженным снотворным эффектом – [98].

Экспериментальные исследования выявили анксиолитические свойства масла фенхеля (***Foeniculum vulgare* Mill.**) – [146]. Семена фенхеля, как и семена укропа, обладают седативными свойствами - [12]. Семена входят в состав официальных успокаивающих, ветрогонных, отхаркивающих сборов.

Спиртовые экстракты хвоща (**Equisetum arvense L.**) обладают седативными свойствами – [84]. Экспериментальные исследования выявили анксиолитические свойства экстрактов травы хвоща – [181].

В современной научной медицине шишки хмеля (**Humulus lupulus L.**), в виде настоев и настоек применяют как седативное, снотворное средство при неврозах, гипертонической болезни. Умеренное потребление пива, благодаря наличию компонентов хмеля оказывает седативное воздействие, нормализует сон – [91; 92].

Исследователи отмечают, что прием экстрактов хмеля улучшает качество сна. Но, клинические рандомизированные контролируемые исследования показали, что хмель не влияет на воспринятое качество сна, ни на метаболизм мелатонина и цикл сна – [77]. Седативные свойства хмеля связывают с горькими кислотами растения – [174].

Нафтохиноны хурмы (**Diospyros lotus L.**) обладают выраженными седативными и гипногенными свойствами – [190; 166]. 7-метилглон, выделенный из хурмы обладает анксиолитическими и гипнотическими свойствами – [167].

[158] - определили, что розмариновая кислота, которая определяется в листьях шалфея (**Salvia officinalis**), оказывает анксиолитически подобное воздействие. Эфирные масла шалфея мускатного (**Salvia sclarea L.**) оказывает выраженное антидепрессивное воздействие – [175; 3; 1; 4; 41]. Отмечены седативные, миорелаксантные, галлюциногенные, нейропротективные свойства экстрактов шалфея.

Отвар шафрана (**Crocus sativus L.**), применённый наружно, лечит мигрень и бессонницу. Экспериментальные исследования показали, что спиртовой экстракт сбора, состоящего из *Coriandrum sativum*, *Ziziphus jujuba*, *Lavandula angustifolia* и травы Melissa

оказывает гипногенное воздействие – [98]. Метаанализ показал, что экстракты шафрана могут оказывать терапевтическое воздействие при инсомниях – [150; 136].

Водные экстракты семян чернушки (*Nigella sativa* L.) обладают анксиолитическими свойствами – [63].

Чернушка оказывает седативное воздействие на нервную систему – [85]. Проращенные семена чернушки сильнее не обработанных семян оказывают седативное, нейропротективное воздействие на ЦНС – [112].

### Список литературы:

1. Акрамова Н.Ш., Кароматов И.Д. Шафран в профилактике и лечении нервных и психических заболеваний (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина 2018, 9(26), 133-144.
2. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Гусейнов М.Д., Лопатин П.В., Зилфикаров И.П. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов – //Рос. мед. ж-л - 2008, 3, 29-33.
3. Беккер Р.А, Быков Ю.В. Пряные и ароматические растения в психиатрии и неврологии: научный обзор. Часть I - //В мире научных открытий 2018, 10, 1, 90-123.
4. Беккер Р.А, Быков Ю.В. Пряные и ароматические растения в психиатрии и неврологии: научный обзор. Часть II - //В мире научных открытий 2018, 10, 2, 40-73.
5. Бобрик Ю.В., Тимофеев И.Ю., Кулинченко А.В., Бабынин А.С., Козуля С.В. Ароматерапия, аэрофитотерапия–перспективы развития и возможности применения при реабилитации больных, профилактике заболеваний - //Таврійський медико-біологічний вісник 2014, 17.
6. Бурчинский С.Г. Depressive and dysthymic disorders in psychosomatic diseases and ways of their pharmacological correction - //Практикуючий лікар 2015, 4, 2, 51-56.
7. Бурчинский С.Г. Препараты валерианы в фармакотерапии инсомний: новые подходы, новые возможности - //Украинский неврологический журнал 2013, 1(26), 80-84.
8. Винюков Д.Д., Ивашев М.Н., Арльт А.В. Изучение влияния эфирного масла и суммы лактонов полыни однолетней на мозговое кровообращение - //Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация 2006, 2, 219-221.

9. Гасымов Х., Марданлы А. Целебные свойства растения подорожника большого (*Plantago Major L.*) - /Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2017, 54-57.
10. Дадаев Х.А., Акилов Дж.Х., Тогаев М.К. Валериана лекарственная //Биология и интегративная медицина 2021, 1(47), 233-249.
11. Зубайдова Т.М. Нейротропное действие настоя травы душицы мелкоцветковой и обыкновенной (НТДМ) и (НТДО) - /Проблемы фитотерапии и фитофармакологии - Материалы 1 съезда фитотерапевтов и фитофармакологов Таджикистана, Душанбе 2008, 71-76.
12. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства. Бухара «Дурдона» 2012.
13. Кароматов И.Д., Бадритдинова М.Н., Язмурадов Ф.А. Ромашка аптечная известное лекарственное растение //Биология и интегративная медицина 2018, 7(24), 4-26.
14. Кароматов И.Д., Джумаев К.Ш. Лекарственное растение майоран //Биология и интегративная медицина 2017, 4(10), 196-206.
15. Кароматов И.Д., Музаффаров Х.А. Мелисса лекарственная – химический состав, применение в древней, современной народной и научной медицине //Биология и интегративная медицина 2021, 3(50), 203-235.
16. Кароматов И.Д., Муродова М.М. Лечебные свойства розы дамасской (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина 2017, 6(12), 69-90.
17. Кароматов И.Д., Рахматова Д.И. Валериана лекарственная и перспективы применения в неврологической и общеврачебной практике (литературный обзор) //Биология и интегративная медицина 2016, 1(1), 91-108.
18. Кароматов И.Д., Халилова Р.С. Пустырник сердечный известное лекарственное растение. //Биология и интегративная медицина 2017, 11(17), 236-243.
19. Ковалева Н.Г. Лечение растениями - очерки по фитотерапии М., Медицина 1972.
20. Корабельникова Е.А., Данилов А.Б. Применение препаратов лекарственных трав для лечения инсомнии // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 19(394). – С. 11-18. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-11-18. – EDN VKDYIU.
21. Крауз В.А., Федотова Ю.О., Жохова Е.В., Рыжов О.В. Анксиолитический эффект извлечений из наземной части *Chamaenerium angustifolium* (*Onagraceae*) - //Растительные ресурсы 2007, 43, 3, 116-121.

22. Куркин В.А., Дубищев А.В., Ежков В.Н., Титова И.Н. Анксиолитическая активность некоторых фитопрепаратов и фенилпропаноидов – //Раст. ресурсы 2007, 43, 3, 130-139.

23. Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Изучение нейротропной активности новых лекарственных препаратов из травы зверобоя – //Мед. альм. 2009, 4, 33-36.

24. Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н., Аюпова А.А., Боткин Е.А. Изучение нейротропной активности новых лекарственных препаратов зверобоя травы – //Изв. Самар. науч. цен. Рос. АН 2009, 11, 1-6, 1300-1303.

25. Макаров В.Г., Александрова А.Е., Шиков А.Н., Шилер Л.В., Рыженков В.Е. Экспериментальное и клиническое изучение влияния препарата иридол на центральную нервную систему – //Экспр. и клин. фарм. 2006, 69, 3, 23-25.

26. Медведева Т.М., Болотова В.Ц., Каухова И.Е., Дьяконова Е.В. Изучение нейротропной активности гранул на основе сухого экстракта липы сердцевидной листьев - //Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011, 26(2-2), 78-81.

27. Меджидова У.М.А.Г. Эффективность терапии бессонницы у пациентов новыми растительными средствами //Вестник науки и образования. – 2019. – №. 8-1 (62). – С. 100-103.

28. Меликов Ф.М. и др. Опыт применения фитокомпозиции для коррекции нарушений сна у людей пожилого возраста //Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2018. – №. 1. – С. 110-114.

29. Меликов Ф.М., Михайлович Я.А., Тонковцева В.В. Исследование влияния фитокомпозиции на качество сна и показатели артериального давления у лиц пожилого возраста //Биология растений и садоводство: теория, инновации. – 2018. – №. 146. – С. 235-239.

30. Морохина С.Л., Мусина Н.З., Аляутдин Р.Н., Сорокина А.А. Средства альтернативной терапии в лечении бессонницы у пожилых пациентов – //Фармация 2014, 8, 34-36.

31. Погоцкая А.А., Погоцкий А.К. Валериана форте - седативное средство растительного происхождения // Рецепт. – 2014. – № 2(94). – С. 150-154. – EDN RZPXZT.

32. Рачина С.А., Рачин А.П. Валериана, Melissa и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований //Лечащий врач. – 2016. – Т. 6. – С. 61.

33. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Подорожник большой (Plantago Major. L) - //Фарматека 2010, 2, 100-101.

34. Селизарова Н.О., Напалкова С.М., Анисимова Н.А., Оковитый С.В. Современные представления о нарушениях сна и

методах их коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 79-89. – DOI 10.17816/RCF21179-89. – EDN ZLDGOO.

35. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Место растительных природных препаратов при лечении депрессии: эффективность и безопасность - //Consilium medicum 2008, 10, 2, 129-133.

36. Тлеубаева М.И., Еркасымова А.Е., Ишмуратова М.Ю. и др. Применение в народной медицине портулака огородного // Фармация Казахстана. – 2019. – № 11. – С. 43-47. – EDN FQSTAX.

37. Тонковцева В.В., Батура И.А. Влияние на психофизиологическое состояние людей пожилого возраста эфирного масла бессмертника итальянского //Международный научно-исследовательский журнал 2017, 10-2, 56-63.

38. Тонковцева В.В., Батура И.А., Ярош А.М. Влияние эфирного масла гвоздичного дерева на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы пожилых людей - //Ученые Записки Крымского Инженерно-Педагогического Университета. Серия: Биологические Науки 2018, 1-2, 61-65.

39. Тонковцева В.В., Коваль Е.С., Бекмамбетов Т.Р., Ярош А.М. Влияние дыхания эфирным маслом бессмертника итальянского в низкой концентрации на психофизиологическое состояние пожилых людей - //Бюллетень Государственного Никитского Ботанического Сада 2015, 117, 32-36.

40. Тонковцева В.В., Ярош А.М., Батура И.А., Ибрагимова Э.Э. Аромавоздействие эфирного масла гвоздичного дерева на функциональное и психологическое состояния пожилых людей - //Ученые Записки Крымского Инженерно-Педагогического Университета. Серия: Биологические Науки 2018, 1-2, 65-71.

41. Тонковцева В.В., Батура И.А., Коваль Е.С., Бекмамбетов Т.Р. Влияние эфирного масла шалфея мускатного на психофизиологическое состояние пожилых людей /Актуальные вопросы экологии человека: социальные аспекты - сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции: Ялта 2017, 149-153.

42. Тонковцева В.В., Ярош А.М., Пивень И.П., Соико В.В., Любарский А.В. Влияние эфирного масла лавра благородного на нервную систему человека - //Таврический журнал психиатрии 2010, 2(51), 12-15.

43. Топчубаева Р., Абдуллаева Р.А., Раева К.Т., Каримова И.С. Особенности применения цветков календулы (*Calendula Officinalis* L.) в народной медицине - //Известия Вузов Кыргызстана 2010, 3, 111-113.

44. Убеева И.П., Верлан Н.В., Николаев С.М. Применение лекарственных растений, обладающих седативным действием в

лечении заболеваний нервной системы //Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2017. – №. 3. – С. 15-21.

45. Убеева И.П., Цыбикова Е.Н., Разуваева Я.Г., Верлан Н.В., Плеханов А.Н. Фитокоррекция заболеваний нервной системы. //Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация 2013, (12), 7-10.

46. Хишова О.М., Щербинин И.Ю., Дубашинская Н.В. Седативное действие комбинации порошков корневищ с корнями синюхи голубой и валерианы лекарственной //Фармация 2013, 1, 43-44.

47. Хишова О.М., Щербинин И.Ю., Дубашинская Н.В. Изучение седативной активности капсул сухого экстракта корневищ с корнями синюхи голубой - //Вестник фармации, 2010, 4-50, 59.

48. Центерадзе С.Л. Возможности применения препаратов лекарственных трав в лечении хронической инсомнии // Терапия. – 2019. – Т. 5, № 2(28). – С. 136-142. – DOI 10.18565/therapy.2019.2.136-142. – EDN RFDBVS.

49. Ярош А.М., Тонковцева В.В., Куликова Я.А., Юркова О.Ф. Влияние эфирных масел на психофизиологическое состояние человека - //Бюллетень Государственного Никитского Ботанического Сада 2010, 100, 114-118.

50. Ярош А.М., Тонковцева В.В., Марчук Н.Ю., Павлова Е.А., Косолапов А.Н., Борода Т.В., Серобаба Л.А., Середина О.С., Борисова Е.В., Максимова И.Н., Овчаренко Ю.П., Сущенко Л.Г., Державицкая Н.И., Страшко И.Ю., Грицкевич О.И., Кулик Н.И., Самотковская Т.А. Сравнительная характеристика влияния эфирных масел разных растений на психоэмоциональное состояние человека - //Сборник Научных Трудов Государственного Никитского ботанического сада 2015, 141, 5-47.

51. Abdollahnejad F., Mosaddegh M., Kamalinejad M., Mirnajafi-Zadeh J., Najafi F., Faizi M. Investigation of sedative and hypnotic effects of *Amygdalus communis* L. extract: behavioral assessments and EEG studies on rat - //J. Nat. Med. 2016, Apr., 70(2), 190-197. doi: 10.1007/s11418-015-0958-9.

52. Abdullahzadeh M., Matourypour P., Naji S.A. Investigation effect of oral chamomilla on sleep quality in elderly people in Isfahan: A randomized control trial //J. Educ. Health. Promot. 2017, Jun 5, 6, 53. doi: 10.4103/jehp.jehp\_109\_15.

53. Agnihotri V.K., Elsohly H.N., Smillie T.J., Khan I.A., Walker L.A. New labdane diterpenes from *Leonurus cardiac* //Planta. Med. 2008, Aug., 74(10), 1288-1290.

54. Akram M. Minireview on *Achillea millefolium* Linn. //J. Membr. Biol. 2013, Sep., 246(9), 661-663.
55. Ali S.I., Gopalakrishnan B., Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review - //Phytother. Res. 2017, Aug., 31(8), 1140-1161. doi: 10.1002/ptr.5840.
56. al-Zuhair H., el-Sayeh B., Ameen H.A., al-Shoora H. Pharmacological studies of cardamom oil in animals - //Pharmacol. Res. 1996, Jul-Aug., 34(1-2), 79-82.
57. Amsterdam J.D., Li Y., Soeller I., Rockwell K., Mao J.J., Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder - //J. Clin. Psychopharmacol. 2009, Aug., 29(4), 378-382.
58. Amsterdam J.D., Shults J., Soeller I., Mao J.J., Rockwell K., Newberg A.B. Chamomile (*Matricaria recutita*) may provide antidepressant activity in anxious, depressed humans: an exploratory study - //Altern. Ther. Health. Med. 2012, Sep-Oct., 18(5), 44-49.
59. Assad T., Khan RA. Effect of methanol extract of *Trigonella foenum-graecum* L. seeds on anxiety, sedation and motor coordination //Metab. Brain. Dis. 2017, Apr., 32(2), 343-349. doi: 10.1007/s11011-016-9914-y.
60. Attarian H., Hachul H., Guttuso T., Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature - //Menopause 2015, Jun., 22(6), 674-684.
61. Baek J.H., Nierenberg A.A., Kinrys G. Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia; targeting patients with bipolar disorder //Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2014, Aug., 48(8), 705-715.
62. Bagheri-Nesami M., Gorji M.A., Rezaie S., Pouresmail Z., Cherati J.Y. Effect of acupressure with valerian oil 2.5% on the quality and quantity of sleep in patients with acute coronary syndrome in a cardiac intensive care unit - //J. Tradit. Complement. Med. 2015, 5(4), 241-247.
63. Bano F., Ahmed A., Parveen T., Haider S. Anxiolytic and hyperlocomotive effects of aqueous extract of *Nigella sativa* L. seeds in rats //Pak. J. Pharm. Sci. 2014, Sep., 27(5 Spec no), 1547-1552.
64. Baretta I.P., Felizardo R.A., Bimbato V.F., dos Santos M.G., Kassuya C.A., Gasparotto Junior A., da Silva C.R., de Oliveira S.M., Ferreira J., Andreatini R. Anxiolytic-like effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. extract - //J. Ethnopharmacol. 2012, Mar 6, 140(1), 46-54. doi: 10.1016/j.jep.2011.11.047.
65. Barton D.L., Atherton P.J., Bauer B.A., Moore D.F. Jr., Mattar B.I., Lavasseur B.I., Rowland K.M. Jr., Zon R.T., Lelindqwister N.A., Nagargoje G.G., Morgenthaler T.I., Sloan J.A., Loprinzi C.L. The use of *Valeriana officinalis* (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-

controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5) //J. Support. Oncol. 2011, Jan-Feb., 9(1), 24-31.

66. Bora K.S., Sharma A. Phytochemical and pharmacological potential of *Medicago sativa*: a review -//Pharm. Biol. 2011, Feb., 49(2), 211-220.

67. Can O.D., Ozkay U.D., Oztürk N., Oztürk Y. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system -//Pharm. Biol. 2010, Aug., 48(8), 924-931.

68. Cao J.X., Zhang Q.Y., Cui S.Y., Cui X.Y., Zhang J., Zhang Y.H., Bai Y.J., Zhao Y.Y. Hypnotic effect of jujubosides from *Semen Ziziphi Spinosae* - //J. Ethnopharmacol. 2010, Mar 27.

69. Caro D.C., Rivera D.E., Ocampo Y., Franco L.A., Salas R.D. Pharmacological Evaluation of *Mentha spicata* L. and *Plantago major* L., Medicinal Plants Used to Treat Anxiety and Insomnia in Colombian Caribbean Coast -//Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2018, Aug 7, 2018, 5921514. doi: 10.1155/2018/5921514.

70. Cases J., Ibarra A., Feuillère N., Roller M., Sukkar S.G. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances - //Med. J. Nutrition. Metab. 2011, Dec., 4(3), 211-218.

71. Chen J.H., Chao Y.H., Lu S.F., Shiung T.F., Chao Y.F. The effectiveness of valerian acupuncture on the sleep of ICU patients: A randomized clinical trial - //Int. J. Nurs. Stud. 2012, Aug., 49(8), 913-920.

72. Chen L.C., Chen I.C., Wang B.R., Shao C.H. Drug-use pattern of Chinese herbal medicines in insomnia: a 4-year survey in Taiwan - //J. Clin. Pharm. Ther. 2009, Oct., 34(5), 555-560.

73. Cheng L., Pan G.F., Sun X.B., Huang Y.X., Peng Y.S., Zhou L.Y. Evaluation of anxiolytic-like effect of aqueous extract of asparagus stem in mice - //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2013, 2013, 587260.

74. Cheong M.J., Kim S., Kim J.S., Lee H., Lyu Y.S., Lee Y.R., Jeon B., Kang H.W. A systematic literature review and meta-analysis of the clinical effects of aroma inhalation therapy on sleep problems. //Medicine (Baltimore). 2021 Mar 5; 100(9): e24652. doi: 10.1097/MD.00000000000024652.

75. Cho S., Park J.H., Pae A.N., Han D., Kim D., Cho N.C., No K.T., Yang H., Yoon M., Lee C., Shimizu M., Baek N.I. Hypnotic effects and GABAergic mechanism of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) ethanol extract and its major flavonoid constituent glabrol - //Bioorg. Med. Chem. 2012, Jun 1, 20(11), 3493-3501. doi: 10.1016/j.bmc.2012.04.011.

76. Chow N.K., Fretz M., Hamburger M., Butterweck V. Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice -//Planta Med. 2011, May, 77(8), 795-803.

77. Cornu C., Remontet L., Noel-Baron F., Nicolas A., Feugier-Favier N., Roy P., Claustrat B., Saadatian-Elahi M., Kassaï B. A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial - //BMC Complement. Altern. Med. 2010, Jun 22, 10, 29.

78. Cuellar N.G., Ratcliffe S.J. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? - //Altern. Ther. Health. Med. 2009, Mar-Apr., 15(2), 22-28.

79. Damiano S., Forino M., De A., Vitali L.A., Lupidi G., Taglialatela-Scafati O. Antioxidant and antibiofilm activities of secondary metabolites from Ziziphus jujuba leaves used for infusion preparation - //Food. Chem. 2017, Sep 1, 230, 24-29.

80. de Sousa D.P., Hocayen P.de A., Andrade L.N., Andreatini R. A Systematic Review of the Anxiolytic-Like Effects of Essential Oils in Animal Models - //Molecules 2015, Oct 14, 20(10), 18620-18660.

81. Deshmane D.N., Gadgoli C.H., Halade G.V. Anticonvulsant effect of Origanum majorana L. //Pharmacologyonline 2007, 1, 64-78.

82. Dey A., Dey A. Phytotherapy against insomnia: extravagant claims or an alternative medicine? - //Pak. J. Biol. Sci. 2013, Feb 1, 16(3), 148-150.

83. Dimpfel W. Pharmacological classification of herbal extracts by means of comparison to spectral EEG signatures induced by synthetic drugs in the freely moving rat //J. Ethnopharmacol. 2013, Sep 16, 149(2), 583-589.

84. Dos Santos J.G.Jr., Blanco M.M., Do Monte F.H., Russi M., Lanziotti V.M., Leal L.K., Cunha G.M. Sedative and anticonvulsant effects of hydroalcoholic extract of Equisetum arvense //Fitoterapia 2005, Sep.,76(6), 508-513.

85. El-Naggar T., Gómez-Serranillos M.P., Palomino O.M., Arce C., Carretero M.E. Nigella sativa L. seed extract modulates the neurotransmitter amino acids release in cultured neurons in vitro - //J. Biomed. Biotechnol. 2010, 2010, 398312.

86. Emadi F., Yassa N., Hadjiakhoondi A., Beyer C., Sharifzadeh M. Sedative effects of Iranian Artemisia annua in mice: possible benzodiazepine receptors involvement //Pharm. Biol. 2011, Aug., 49(8), 784-788.

87. Emamghoreishi M., Khasaki M., Aazam M.F. Coriandrum sativum: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze //J. Ethnopharmacol. 2005, Jan 15, 96(3), 365-370.

88. Fahami F., Asali Z., Aslani A., Fathizadeh N. A comparative study on the effects of Hypericum Perforatum and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers - //Iran. J. Nurs. Midwifery Res. 2010. Fall, 15(4), 202-207.

89. Fatemi Tabatabaei S.R., Rashno M., Ghaderi S., Askaripour M. The Aqueous Extract of Portulaca Oleracea Ameliorates

Neurobehavioral Dysfunction and Hyperglycemia Related to Streptozotocin-Diabetes Induced in Ovariectomized Rats – //Iran. J. Pharm. Res. 2016 Spring, 15(2), 561-571.

90. Fernández-San-Martín M.A., Masa-Font R., Palacios-Soler L., Sancho-Gómez P., Calbó-Calden-tey C., Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials -Sleep Med. 2010, Jun.,11(6), 505-511. doi: 10.1016/j.sleep.2009.12.009.

91. Franco L., Sánchez C., Bravo R., Rodríguez A., Barriga C., Juárez J.C. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm - //Acta. Physiol. Hung. 2012, Jun., 99(2), 133-139. doi: 10.1556/APhysiol.99.2012.2.6.

92. Franco L., Sánchez C., Bravo R., Rodríguez A.B., Barriga C., Romero E., Cubero J. The sedative effect of non-alcoholic beer in healthy female nurses -//PLoS One. 2012, 7(7), e37290. doi: 10.1371/journal.pone.0037290.

93. Gastón M.S., Cid M.P., Vázquez A.M., Decarlini M.F., Demmel G.I., Rossi L.I., Aimar M.L., Salvatierra N.A. Sedative effect of central administration of *Coriandrum sativum* essential oil and its major component linalool in neonatal chicks //Pharm. Biol. 2016, Oct., 54(10), 1954-1961.

94. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Abdollahian S., Latifnejad Roudsari R. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review - //Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). 2016, Mar., 14(3), 155-166.

95. Ghorbani A., Rakhshandeh H., Sadeghnia H.R. Potentiating Effects of *Lactuca sativa* on Pentobarbital-Induced Sleep - //Iran. J. Pharm. Res. 2013, Spring, 12(2), 401-406.

96. Gilani A.H., Jabeen Q., Khan A.U., Shah A.J. Gut modulatory, blood pressure lowering, diuretic and sedative activities of cardamom - //J. Ethnopharmacol. 2008, Feb 12, 115(3), 463-472.

97. Gonzalez-Trujano M.E., Carrera D., Ventura-Martinez R., Cedillo-Portugal E., Navarrete A. Neuropharmacological profile of an ethanol extract of *Ruta chalepensis* L. in mice //J. Ethnopharmacol. 2006, Jun., 15, 106(1), 129-135.

98. Hajhashemi V., Safaei A. Hypnotic effect of *Coriandrum sativum*, *Ziziphus jujuba*, *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* extracts in mice //Res. Pharm. Sci. 2015, Nov-Dec., 10(6), 477-484.

99. Hanus M., Lafon J., Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders - //Curr. Med. Res. Opin. 2004, Jan., 20(1), 63-71.

100. Harsha S.N., Anilakumar K.R. Anxiolytic property of hydro-alcohol extract of *Lactuca sativa* and its effect on behavioral activities of mice - //J. Biomed. Res. 2013, Jan., 27(1), 37-42. doi: 10.7555/JBR.27.20120059.

101. Harsha S.N., Anilakumar K.R. Anxiolytic property of *Lactuca sativa*, effect on anxiety behaviour induced by novel food and height - //Asian. Pac. J. Trop. Med. 2013, Jul., 6(7), 532-536. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60091-7.

102. Hattesoehl M., Feistel B., Sievers H., Lehnfeld R., Hegger M., Winterhoff H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties - //Phytomedicine. 2008, Jan., 15(1-2), 2-15.

103. Haybar H., Javid A.Z., Haghhighizadeh M.H., Valizadeh E., Mohaghegh S.M., Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina //Clin. Nutr. ESPEN. 2018, Aug., 26, 47-52. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.04.015.

104. Hieu T.H., Dibas M., Surya Dila K.A., Sherif N.A., Hashmi M.U., Mahmoud M., Trang N.T.T., Abdullah L., Nghia T.L.B., Y M.N., Hirayama K., Huy N.T. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. //Phytother. Res. 2019 Jun; 33(6): 1604-1615. doi: 10.1002/ptr.6349.

105. Hoffmann K.M., Beltrán L., Ziemba P.M., Hatt H., Gisselmann G. Potentiating effect of glabridin from *Glycyrrhiza glabra* on GABA<sub>A</sub> receptors //Biochem. Biophys. Rep. 2016, Apr 16, 6, 197-202. doi: 10.1016/j.bbrep.2016.04.007.

106. Hosseinzadeh H., Noraei N.B. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice - //Phytother. Res. 2009, Jun., 23(6), 768-774.

107. Howatson G., Bell P.G., Tallent J., Middleton B., McHugh M.P., Ellis J. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality - //Eur. J. Nutr. 2012, Dec., 51(8), 909-916.

108. Hu R.F., Jiang X.Y., Chen J., Zeng Z., Chen X.Y., Li Y., Huining X., Evans D.J. Non-pharmacological interventions for sleep promotion in the intensive care unit //Cochrane Database Syst. Rev. 2015, Oct 6, 10, CD008808.

109. Hwang E., Shin S. The effects of aromatherapy on sleep improvement: a systematic literature review and meta-analysis. //J. Altern. Complement. Med. 2015 Feb; 21(2): 61-68. doi: 10.1089/acm.2014.0113.

110. Hwang I.K., Yoo K.Y., Yoo D.Y., Choi J.H., Lee C.H., Kang I.J., Kwon D.Y., Kim Y.S., Kim D.W., Won M.H. *Zizyphus* enhances cell

proliferation and neuroblast differentiation in the subgranular zone of the dentate gyrus in middle-aged mice -//J. Med. Food. 2011, Mar., 14(3), 195-200.

111. Ibarra A., Feuillere N., Roller M., Lesburgere E., Beracochea D. Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice -//Phytomedicine. 2010, May, 17(6), 397-403.

112. Islam M.H., Ahmad I.Z., Salman M.T. Neuroprotective effects of *Nigella sativa* extracts during germination on central nervous system -//Pharmacogn. Mag. 2015, May, 11(Suppl 1), S182-189. doi: 10.4103/0973-1296.157729.

113. Ito A., Shin N., Tsuchida T., Okubo T., Norimoto H. Antianxiety-like effects of Chimpi (dried citrus peels) in the elevated open-platform test //Molecules 2013, Aug 20, 18(8), 10014-10023.

114. Ito T., Goto K., Takanari J., Miura T., Wakame K., Nishioka H., Tanaka A., Nishihira J. Effects of enzyme-treated asparagus extract on heat shock protein 70, stress indices, and sleep in healthy adult men //J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2014, 60(4), 283-290.

115. Ito T., Maeda T., Goto K., Miura T., Wakame K., Nishioka H., Sato A. Enzyme-treated asparagus extract promotes expression of heat shock protein and exerts antistress effects -//J. Food Sci. 2014, Mar., 79(3), H413-419.

116. Izzo A.A., Hoon-Kim S., Radhakrishnan R., Williamson E.M. A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies -//Phytother. Res. 2016, May, 30(5), 691-700. doi: 10.1002/ptr.5591.

117. Jiang J.G., Huang X.J., Chen J. Separation and purification of saponins from *Semen Ziziphus jujuba* and their sedative and hypnotic effects -//J. Pharm. Pharmacol. 2007, 59(8), 1175-1180.

118. Jiang J.G., Huang X.J., Chen J., Lin Q.S. Comparison of the sedative and hypnotic effects of flavonoids, saponins, and polysaccharides extracted from *Semen Ziziphus jujube* //Nat. Prod. Res. 2007, Apr., 21(4), 310-320.

119. Jin Z., Kim S., Cho S., Kim I.H., Han D., Jin Y.H. Potentiating effect of glabridin on GABAA receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons -//Planta Med. 2013, Oct., 79(15), 1408-1412. doi: 10.1055/s-0033-1350698.

120. Jo S.Y., Jung I.H., Yi J.H., Choi T.J., Lee S., Jung J.W., Yun J., Lee Y.C., Ryu J.H., Kim D.H. Ethanol extract of the seed of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* potentiates hippocampal synaptic transmission through mitogen-activated protein kinase, adenylyl cyclase, and protein kinase A pathways -//J. Ethnopharmacol. 2017, Mar 22, 200, 16-21.

121. Joshi T., Sah S.P., Singh A. Antistress activity of ethanolic extract of *Asparagus racemosus* Willd roots in mice - //Indian. J. Exp. Biol. 2012, Jun., 50(6), 419-424.

122. Keefe J.R., Mao J.J., Soeller I., Li Q.S., Amsterdam J.D. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder - //Phytomedicine. 2016, Dec 15, 23(14), 1699-1705. doi: 10.1016/j.phymed.2016.10.013.

123. Khan R.A., Riaz A. Behavioral effects of Citrus limon in rats - //Metab. Brain. Dis. 2015, Apr., 30(2), 589-596.

124. Khursheed R., Rizwani G.H., Sultana V., Ahmed M., Kamil A. Antidepressant effect and categorization of inhibitory activity of monoamine oxidase type A and B of ethanolic extract of seeds of *Trigonella foenum graecum* Linn. - //Pak. J. Pharm. Sci. 2014, Sep., 27(5 Spec no), 1419-1425.

125. Kim S.H., Lim J.H. Traditional East Asian Herbal Medicine for Post-Stroke Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. //Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2022 Feb 3; 19(3): 1754. doi: 10.3390/ijerph19031754.

126. Koetter U., Barrett M., Lacher S., Abdelrahman A., Dolnick D. Interactions of Magnolia and Ziziphus extracts with selected central nervous system receptors - //J. Ethnopharmacol. 2009, Jul 30, 124(3), 421-425.

127. Kumar S., Maheshwari K.K., Singh V. Central nervous system activity of acute administration of ethanol extract of *Punica granatum* L. seeds in mice //Indian. J. Exp. Biol. 2008, 46(12), 811-816.

128. Kuribara H., Kishi E., Hattori N., Okada M., Maruyama Y. The anxiolytic effect of two oriental herbal drugs in Japan attributed to honokiol from magnolia bark //Journal of Pharmacy and Pharmacology 2000, 52(11), 1425-1429.

129. Kuribara H., Stavinoha W. B., Maruyama Y. Honokiol, a putative anxiolytic agent extracted from magnolia bark, has no diazepam-like side-effects in mice //Journal of pharmacy and pharmacology 1999, 51, 1, 97-103.

130. L M Lopes C., Gonçalves e Sá C., de Almeida A.A., da Costa J.P., Marques T.H., Feitosa C.M., Saldanha G.B., de Freitas R.M. Sedative, anxiolytic and antidepressant activities of Citrus limon (Burn) essential oil in mice - //Pharmazie. 2011, Aug., 66(8), 623-627.

131. Laakmann E., Grajecki D., Doege K., zu Eulenburg C., Buhling K.J. Efficacy of *Cimicifuga racemosa*, *Hypericum perforatum* and *Agnus castus* in the treatment of climacteric complaints: a systematic review //Gynecol. Endocrinol. 2012, Sep., 28(9), 703-709. doi: 10.3109/09513590.2011.650772.

132. Latha K., Rammohan B., Sunanda B.P., Maheswari M.S., Mohan S.K. Evaluation of anxiolytic activity of aqueous extract

of *Coriandrum sativum* Linn. in mice: A preliminary experimental study - //Pharmacognosy Res. 2015, Jun., 7(Suppl 1), 47-51.

133. Leach M.J., Page A.T. Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis - //Sleep Med. Rev. 2015, Dec., 24, 1-12.

134. Leiter E., Hitchcock G., Godwin S., Johnson M., Sedgwick W., Jones W., McCall S., Ceremuga T.E. Evaluation of the anxiolytic properties of myristicin, a component of nutmeg, in the male Sprague-Dawley rat - //AANA J. 2011, Apr., 79(2), 109-114.

135. Li T., Wang W., Guo Q., Li J., Tang T., Wang Y., Liu D., Yang K., Li J., Deng K., Wang F., Li H., Wu Z., Guo J., Guo D., Shi Y., Zou J., Sun J., Zhang X., Yang M. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) hydrosol based on serotonergic synapse for insomnia. //J. Ethnopharmacol. 2024 Jan 10; 318(Pt B): 116984. doi: 10.1016/j.jep.2023.116984.

136. Lian J., Zhong Y., Li H., Yang S., Wang J., Li X., Zhou X., Chen G. Effects of saffron supplementation on improving sleep quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. //Sleep Med. 2022 Apr; 92: 24-33. doi: 10.1016/j.sleep.2022.03.001.

137. Lin S.H., Chou M.L., Chen W.C., Lai Y.S., Lu K.H., Hao C.W., Sheen L.Y. A medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter //J. Ethnopharmacol. 2015, Dec 4, 175, 266-272. doi: 10.1016/j.jep.2015.09.018.

138. Mahendra P., Bisht S. Anti-anxiety activity of *Coriandrum sativum* assessed using different experimental anxiety models - //Indian. J. Pharmacol. 2011, Sep., 43(5), 574-577.

139. Mallick N., Khan R.A. Behavioral effects of *Citrus paradisi* in rats //Metab. Brain. Dis. 2016, Apr., 31(2), 329-335.

140. Mao J.J., Li Q.S., Soeller I., Rockwell K., Xie S.X., Amsterdam J.D. Long-Term Chamomile Therapy of Generalized Anxiety Disorder: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial - //J. Clin. Trials. 2014, Nov., 4(5), pii: 188. doi: 10.4172/2167-0870.1000188.

141. Mao J.J., Xie S.X., Keefe J.R., Soeller I., Li Q.S., Amsterdam J.D. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial //Phytomedicine. 2016, Dec 15, 23(14), 1735-1742. doi: 10.1016/j.phymed.2016.10.012.

142. Mao Q., Ip S., Che C., Huang Z. Antidepressant-like effect of ethanol extract from *Paeonia lactiflora* in mice - //Phytotherapy Research 2008, 22, 11, 1496-1499.

143. Mao Q.Q., Huang Z., Ip S.P., Xian Y.F., Che C.T. Peony glycosides reverse the effects of corticosterone on behavior and brain

BDNF expression in rats - //Behav. Brain. Res. 2012, Feb 1, 227(1), 305-309. doi: 10.1016/j.bbr.2011.11.016.

144. Maroo N., Hazra A., Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial - //Indian. J. Pharmacol. 2013, Jan-Feb., 45(1), 34-39.

145. Martinez-Horta S., Ivanir E., Perrinjaquet-Moccetti T., Keuter M.H., Kulisevsky J. Effects of a Green Oat Herb Extract on Cognitive Performance and Neurophysiological Activity: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. //Front Neurosci. 2021 Oct 1; 15: 748188. doi: 10.3389/fnins.2021.748188.

146. Mesfin M., Asres K., Shibeshi W. Evaluation of anxiolytic activity of the essential oil of the aerial part of *Foeniculum vulgare* Miller in mice - //BMC Complement. Altern. Med. 2014, Aug 23, 14, 310.

147. Miyasaka L.S., Atallah A.N., Soares B.G. Valerian for anxiety disorders -//Cochrane Database Syst. Rev. 2006, Oct 18., (4), CD004515.

148. Modabbernia A., Akhondzadeh S. Saffron, passionflower, valerian and sage for mental health - //Psychiatr. Clin. North Am. 2013, Mar., 36(1), 85-91. doi: 10.1016/j.psc.2012.12.007.

149. Mohammadhosseini M., Sarker S.D., Akbarzadeh A. Chemical composition of the essential oils and extracts of *Achillea* species and their biological activities: A review - //J. Ethnopharmacol. 2017, Mar 6, 199, 257-315. doi: 10.1016/j.jep.2017.02.010.

150. Munirah M.P., Norhayati M.N., Noraini M. *Crocus Sativus* for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022 Sep 16; 19(18): 11658. doi: 10.3390/ijerph191811658.

151. Murphy K., Kubin Z.J., Shepherd J.N., Ettinger R.H. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats //Phytomedicine 2010, Jul., 17(8-9), 674-678.

152. Najafian Y., Hamedi S.S., Farshchi M.K., Feyzabadi Z. *Plantago major* in Traditional Persian Medicine and modern phytotherapy: a narrative review - //Electron. Physician. 2018, Feb 25, 10(2), 6390-6399. doi: 10.19082/6390.

153. Nédélec M., Halson S., Delecroix B., Abaidia A.E., Ahmaidi S., Dupont G. Sleep Hygiene and Recovery Strategies in Elite Soccer Players //Sports Med. 2015, Nov., 45(11), 1547-1559.

154. Nunes A., Sousa M. [Use of valerian in anxiety and sleep disorders: what is the best evidence?] - //Acta Med. Port. 2011, Dec., 24 Suppl 4, 961-966.

155. Nyeem M., Alam M., Awal M., Mostofa M., Uddin S., Islam N., Rouf R. CNS depressant effect of the crude ethanolic extract of the flowering tops of *Rosa Damascena* //Iranian journal of pharmacology and therapeutics 2006, 5(2), 171-174.

156. Osanloo N., Najafi-Abedi A., Jafari F., Javid F., Pirpiran M., Memar Jafari M.R., Mousavi Khosravi S.A., Rahimzadeh Behzadi M., Ranjbaran M., Sahraei H. Papaver Rhoeas L. Hydroalcoholic Extract Exacerbates Forced Swimming Test-Induced Depression in Mice - //Basic. Clin. Neurosci. 2016, Jul., 7(3), 195-202. doi: 10.15412/J.BCN.03070304.
157. Papanov G., Malakov P., Tomova K. 19-hydroxygaleopsin, a labdane diterpenoid from Leonurus cardiaca //Phytochemistry -1998, 47, 1, 139-141.
158. Pereira P., Tysca D., Oliveira P., da Silva Brum L.F., Picada J.N., Ardenghi P. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid - //Pharmacol. Res. 2005, Sep., 52(3), 199-203.
159. Pigeon W.R., Carr M., Gorman C., Perlis M.L. Effects of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study //J. Med. Food. 2010, Jun., 13(3), 579-583.
160. Pinder N.E., Ligocki I.Y., Horton B.M., Hoover J.E. Valerenic acid reduces anxiety-like behavior in young adult, female (C57BL/6J) mice. //Behav. Brain Res. 2024 Feb 4; 457: 114717. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114717.
161. Qazi N., Khan R.A., Rizwani G.H. Short communication- Evaluation of antianxiety and antidepressant properties of Carthamus tinctorius L. (Safflower) petal extract //Pak. J. Pharm. Sci. 2015, May, 28(3), 991-995.
162. Rakhshandah H., Shakeri M.T., Ghasemzadeh M.R. Comparative hypnotic effect of Rosa damascena fractions and Diazepam in Mice //Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2010, 193-197.
163. Rakhshandah H., Hosseini M. Potentiation of pentobarbital hypnosis by Rosa damascena in mice //Indian J. Exp. Biol. 2006, Nov., 44(11), 910-912.
164. Rakhshandeh H., Sadeghnia H.R., Ghorbani A. Sleep-prolonging effect of Coriandrum sativum hydro-alcoholic extract in mice //Nat. Prod. Res. 2011, Oct 12.
165. Ranjbar M., Salehi A., Rezaeizadeh H., Zarshenas M.M., Sadeghniaat-Haghighi K., Mirabzadeh M., Firoozabadi A. Efficacy of a Combination of Melissa officinalis L. and Nepeta Menthoides Boiss. & Buhse on Insomnia: A Triple-Blind, Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial //J. Altern. Complement. Med. 2018, May 9. doi: 10.1089/acm.2017.0153.
166. Rauf A., Hadda T.B., Uddin G., Cerón-Carrasco J.P., Peña-García J., Pérez-Sánchez H., Khan H., Bawazeer S., Patel S., Mubarak M.S., Abu-Izneid T., Mabkhot Y.N. Sedative-hypnotic-like effect and molecular docking of di-naphthodiospyrol from Diospyros lotusin an animal model - //Biomed. Pharmacother. 2017, Apr., 88, 109-113. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.043.

167. Rauf A., Uysal S., Hadda T.B., Uddin G., Nawaz M.A., Khan H., Siddiqui B.S., Raza M., Bawazeer S., Zengin G. In vivo and in silico sedative-hypnotic like activity of 7-methyljuglone isolated from *Diospyros lotus* L. - //Biomed. Pharmacother. 2017, Mar., 87, 678-682. doi: 10.1016/j.biopha. 2017.01.021.

168. Rezaie A., Mousavi G., Nazeri M., Jafari B., Ebadi A., Ahmاده C., Habibi E. Comparative study of sedative, pre-anesthetic and anti-anxiety effect of *Origanum majorana* extract with diazepam on rats //Res. J. Biol. Sci. 2011, 6(11), 611-614.

169. Riaz A., Khan R.A. Behavioral effects of *Citrus limon* and *Punica granatum* combinations in rats - //Metab. Brain. Dis. 2017, Feb., 32(1), 123-131. doi: 10.1007/s11011-016-9884-0

170. Ringahl Erika N., Pereira Susan L., Delzell John E. Диагностика и лечение первичной инсомнии – //Международный неврологический журнал 2008, 3, 23-29.

171. Samojlik I., Mijatović V., Petković S., Skrbić B., Božin B. The influence of essential oil of aniseed (*Pimpinella anisum*, L.) on drug effects on the central nervous system - //Fitoterapia 2012, Dec., 83(8), 1466-1473.

172. Sarris J., Byrne G.J. A systematic review of insomnia and complementary medicine //Sleep Med. Rev. 2011, Apr., 15(2), 99-106.

173. Sayyah M., Valizadeh J., Kamalinejad M. Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole- and maximal electroshock-induced seizures - //Phytomedicine 2002, Apr., 9(3), 212-216.

174. Schiller H., Forster A., Vonhoff C., Hegger M., Biller A., Winterhoff H. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts - //Phytomedicine 2006, Sep., 13(8), 535-541.

175. Seol G.H., Shim H.S., Kim P.J., Moon H.K., Lee K.H., Shim I., Suh S.H., Min S.S. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats - //J. Ethnopharmacol. 2010, Jul 6, 130(1), 187-190.

176. Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology - //J. Ethnopharmacol. 2016, Jul 21, 188, 204-228. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.010.

177. Shinjo N., Waddell G., Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. //J. Evid. Based Integr. Med. 2020 Jan-Dec; 25: 2515690X20967323. doi: 10.1177/2515690X20967323.

178. Shou C., Feng Z., Wang J., Zheng X. The inhibitory effects of jujuboside A on rat hippocampus in vivo and in vitro -//Planta Med. 2002, Sep., 68(9), 799-803.

179. Singh A., Zhao K. Treatment of Insomnia With Traditional Chinese Herbal Medicine //Int. Rev. Neurobiol. 2017, 135, 97-115. doi: 10.1016/bs.irn.2017.02.006.

180. Singh Bora K., Sharma A. Evaluation of anxiolytic effect of *Medicago sativa* in mice -//Pharm. Biol. 2012, Jul., 50(7), 878-882.

181. Singh N., Kaur S., Bedi P.M., Kaur D. Anxiolytic effects of *Equisetum arvense* Linn. extracts in mice //Indian. J. Exp. Biol. 2011, May, 49(5), 352-356.

182. Soulimani R., Younos C., Jarmouni-Ildrissi S., Bousta D., Khalouki F., Laila A. Behavioral and pharmacotoxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice - //Journal of Ethnopharmacology 2001, 74(3), 265-274.

183. Sudati J.H., Fachinetto R., Pereira R.P., Boligon A.A., Athayde M.L., Soares F.A., de Vargas Barbosa N.B., Rocha J.B. In vitro antioxidant activity of *Valeriana officinalis* against different neurotoxic agents //Neurochem. Res. 2009, Aug., 34(8), 1372-1379.

184. Taavoni S., Ekbatani N., Kashaniyan M., Haghani H. Effect of valerian on sleep quality in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial //Menopause 2011, Sep., 18(9), 951-955.

185. Taavoni S., Nazem Ekbatani N., Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause //Complement. Ther. Clin. Pract. 2013, Nov., 19(4), 193-196.

186. Taibi D.M., Landis C.A., Petry H., Vitiello M.V. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective //Sleep Med. Rev. 2007, Jun., 11(3), 209-230.

187. Taiwo A.E., Leite F.B., Lucena G.M., Barros M., Silveira D., Silva M.V., Ferreira V.M. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender - //Indian. J. Pharmacol. 2012, Mar., 44(2), 189-192.

188. Takanari J., Nakahigashi J., Sato A., Waki H., Miyazaki S., Uebaba K., Hisajima T. Effect of Enzyme-Treated Asparagus Extract (ETAS) on Psychological Stress in Healthy Individuals //J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2016, 62(3), 198-205.

189. Tariq S.H., Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia //Clin. Geriatr. Med. 2008, 24(1), 93-105.

190. Uddin G., Rauf A., Siddiqui B.S., Muhammad N., Khan A., Shah S.U. Anti-nociceptive, anti-inflammatory and sedative activities of the extracts and chemical constituents of *Diospyros lotus* L. - //Phytomedicine. 2014, Jun 15, 21(7), 954-959. doi: 10.1016/j.phymed.2014.03.001.

191. Wang Y., Gao S.M., Li R., Zhang M., Gao S., Yu C.Q. Antidepressant-like effects of the *Radix Bupleuri* and *Radix Paeoniae Alba*

drug pair //Neurosci. Lett. 2016, Oct 28, 633, 14-20. doi: 10.1016/j.neulet.2016.09.001.

192. Watanabe K., Watanabe H., Goto Y., Yamaguchi M., Yamamoto N., Hagino K. Pharmacological properties of magnolol and hōnokiol extracted from *Magnolia officinalis*: central depressant effects //Planta medica 1983, 49(10), 103-108.

193. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca* L. (Motherwort): A Review of its Phytochemistry and Pharmacology - //Phytother. Res. 2013, Aug., 27(8), 1115-1120.

194. Yeung W.F., Chung K.F., Man-Ki Poon M., Yan-Yee Ho F., Zhang S.P., Zhang Z.J., Tat-Chi Ziea E., Wong V.T. Chinese herbal medicine for insomnia: A systematic review of randomized controlled trials //Sleep Med. Rev. 2012, Dec., 16(6), 497-507.

195. Yun J. Limonene inhibits methamphetamine-induced locomotor activity via regulation of 5-HT neuronal function and dopamine release - //Phytomedicine. 2014, May 15, 21(6), 883-887.

196. Yurcheshen M., Seehuus M., Pigeon W. Updates on Nutraceutical Sleep Therapeutics and Investigational Research //Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2015, 2015, 105256.

197. Zhang M., Ning G., Shou C., Lu Y., Hong D., Zheng X. Inhibitory effect of jujuboside A on glutamate-mediated excitatory signal pathway in hippocampus - //Planta. Med. 2003, 69(8), 692-695.

198. Zhornitsky S., Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets //Pharmaceuticals (Basel). 2012, May 21, 5(5), 529-552.

199. Zick S.M., Wright B.D., Sen A., Arnedt J.T. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study //BMC Complement. Altern. Med. 2011, Sep 22, 11, 78.