



**ФУНДАМЕНТАЛ ВА
КЛИНИК ТИББИЁТ
АХБОРОТНОМАСИ**

***BULLETIN OF* FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**

2025, №3 (17)

Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г.
Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон (99865) 223-00-50

Факс (99866) 223-00-50

Сайт <https://bsmi.uz/journals/fundamental-ya-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

e-mail baymuradovravshan@gmail.com

О журнале

*Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и информации
Бухарской области
№ 1640 от 28 мая 2022 года.*

*Журнал внесен в список
утвержденный приказом № 370/б
от 8 мая 2025 года реестром ВАК
в раздел медицинских наук.*

Редакционный совет:

Абдурахманов Д.Ш.	(Самарканд)
Абдурахманов М.М.	(Бухара)
Баландина И.А.	(Россия)
Бахронов Ж.Ж.	(Бухара)
Бернс С.А.	(Россия)
Газиев К.У.	(Бухара)
Деев Р.В.	(Россия)
Ихтиярова Г.А.	(Бухара)
Казакова Н.Н.	(Бухара)
Калашникова С.А.	(Россия)
Каримова Н.Н.	(Бухара)
Курбонов С.С.	(Таджикистан)
Маматов С.М.	(Кыргызстан)
Мамедов У.С.	(Бухара)
Мирзоева М.Р.	(Бухара)
Миршарапов У.М.	(Ташкент)
Набиева У.П.	(Ташкент)
Наврузов Р.Р.	(Бухара)
Нуралиев Н.А.	(Бухара)
Орипов Ф.С.	(Самарканд)
Раупов Ф.С.	(Бухара)
Рахмонов К.Э.	(Самарканд)
Рахметов Н.Р.	(Казахстан)
Удочкина Л.А.	(Россия)
Хамдамова М.Т.	(Бухара)
Ходжаева Д.Т.	(Бухара)
Худойбердиев Д.К.	(Бухара)

МУНДАРИЖА // СОДЕРЖАНИЕ // CONTENTS

Амонов Ш.Б., Бахронов Ж.Дж. <i>Сут беи саратон касаллиги кимётерапияси ва коррекциясида каламушлар терисининг морфологияси</i>	10	Amonov Sh.B., Bakhronov J.Dj. <i>Skin morphology in rats under chemotherapy and correction of breast cancer</i>
Алимова Ш.Ш., Сохибова З.Р. <i>Методы визуализации субклинического атеросклероза и их значение в стратификации сердечно-сосудистого риска</i>	19	Alimova Sh.Sh., Sokhibova Z.R. <i>Methods of visualization of subclinical atherosclerosis and their importance in stratification of cardiovascular risk</i>
Ашурова Н.Г. <i>Ўсмир қизлар ҳайз функцияси бузилишларида D витамини ва микроэлементлар танқислигининг роли ва коррекциялаш усуллари</i>	23	Ashurova N.G. <i>The role of D vitamin and microelements deficiency in menstrual function disorders in adolescent girls and their correction methods</i>
Агабабян Л.Р., Ахмедова А.Т. <i>Дистанционный мониторинг артериального давления в акушерстве: опыт и перспективы профилактики осложнений</i>	30	Agababayan L.R., Akhmedova A.T. <i>Remote blood pressure monitoring in obstetrics: experiences and prospects for complication prevention</i>
Алимова Н.П., Хасанова Д.А. <i>Сравнительная оценка морфометрических параметров гипертрофированной глоточной миндалины возрастном аспекте</i>	37	Alimova N.P., Khasanova D.A. <i>Comparative assessment of morphometric parameters of hypertrophying pharyngeal tonsils in age aspect</i>
Абдумаджидов Х.А., Буранов Х.Ж., Уроков Ш.Т. <i>Юрак хавфли ўсмаларининг диагностикаси ва хирургик даволаниши</i>	43	Abdumadjidov Kh.A., Buranov Kh.J., Urakov Sh.T. <i>The diagnosis and surgical treatment of the malignant heart tumors</i>
Ахмадова М.А. <i>Кo'krak bezi saratoni diagnostikasida ultratovush tekshiruvining asosiy jihatlari</i>	48	Akhmadova M.A. <i>Key aspects of ultrasound in the diagnosis of breast cancer</i>
Berdiyarova Sh.Sh., Najmiddinova N.K., Abdumannonova M.O. <i>Bronxial astma bilan og'rigan bemorlarni reabilitatsiya qilishda interleykinlarning ahamiyati</i>	51	Berdiyarova Sh.Sh., Najmiddinova N.K., Abdumannonova M.O. <i>The importance of interleukins in the rehabilitation of patients with bronchial asthma</i>
Bahodirov B.Sh. <i>Dismetabolik nefropatiyasi bo'lgan bolalarda siydik yo'llari infeksiyasi kechish xususiyatlari</i>	57	Bahodirov B.Sh. <i>Features of urinary tract infection progression in children with dysmetabolic nephropathy</i>
Бахронов Ж.Ж., Тухтамуродова А.Ш. <i>Каламушларда саратон касаллигида кимётерапия қўлланилганда нефронларда морфологик кўрсаткичларини ўзгариши</i>	60	Bahronov J.J., Tukhtamurodova A.SH. <i>Changes in morphological parameters in nephrons using chemotherapy for cancer diseases in rats</i>
Бекмуродова М.Р., Даминов Ф.А. <i>Оценка психоэмоционального состояния у пожилых пациентов с ожогами: влияние психоэмоциональной поддержки на исход лечения</i>	65	Bekmurodova M.R., Daminov F.A. <i>Assessment of psychoemotional state in elderly patients with burns: the impact of psychoemotional support on treatment outcomes</i>
Berdiyarova Sh.Sh., Najmiddinova N.K., Raxmatov J.A., Norboyeva N.A., Xolboyeva D.Z. <i>Bolalarda temir yetishmasligi anemiyasining zamonaviy laborator diagnostika tamoyillari</i>	69	Berdiyarova Sh.Sh., Najmiddinova N.K., Raxmatov J.A., Norboyeva N.A., Xolboyeva D.Z. <i>Principles of modern laboratory diagnostics of iron deficiency anemia in children</i>
Бахронов Б.Б., Наврузов Р.Р. <i>Использование биостимуляторов для коррекции морфофункциональных нарушений пищевода крыс при токсическом воздействии угарного газа</i>	72	Bakhronov B.B., Navruzov R.R. <i>Use of biostimulants for the correction of morphofunctional disorders of the esophagus in rats under the toxic influence of carbon monoxide</i>

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОСТИМУЛЯТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОДА КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ УГАРНОГО ГАЗА**

Бахронов Б.Б., Наврузов Р.Р.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, г. Бухара, Узбекистан
baxronov.behruz@bsmi.uz, navruzov.rustam@bsmi.uz

***Резюме.** В данной обзорной статье рассматриваются современные подходы к использованию биостимуляторов для коррекции морфофункциональных нарушений слизистой оболочки пищевода крыс при токсическом воздействии угарного газа. Проанализированы механизмы действия различных групп биостимуляторов (растительного, тканевого и синтетического происхождения), включая их влияние на регенерацию эпителия, ангиогенез, антиоксидантную защиту и модуляцию воспалительных процессов. Отдельное внимание уделено экспериментальным данным о влиянии биостимуляторов на восстановление морфологии и функции слизистой оболочки пищевода, включая ускорение эпителизации, активацию клеточной пролиферации и снижение экспрессии провоспалительных медиаторов. Представленные данные подчеркивают перспективность применения биостимуляторов в комплексной терапии токсических поражений пищевода, что может способствовать разработке новых методов профилактики и лечения данной патологии.*

***Ключевые слова:** биостимуляторы; угарный газ; регенерация; крысы; ангиогенез; антиоксидантная активность; воспаление.*

**USE OF BIOSTIMULANTS FOR THE CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS
OF THE ESOPHAGUS IN RATS UNDER THE TOXIC INFLUENCE OF CARBON MONOXIDE**

Bakhronov B.B., Navruzov R.R.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan
baxronov.behruz@bsmi.uz, navruzov.rustam@bsmi.uz

***Resume.** This review article examines modern approaches to the use of biostimulators for correcting morphofunctional disorders of the esophageal mucosa in rats exposed to the toxic effects of carbon monoxide. The mechanisms of action of various groups of biostimulators (of plant, tissue, and synthetic origin) are analyzed, including their influence on epithelial regeneration, angiogenesis, antioxidant defense, and modulation of inflammatory processes. Particular attention is given to experimental data on the impact of biostimulators on the restoration of the morphology and function of the esophageal mucosa, including accelerated epithelialization, activation of cellular proliferation, and reduction of pro-inflammatory mediator expression. The presented data highlight the promising potential of biostimulators in the complex therapy of toxic esophageal injuries, which may contribute to the development of new methods for prevention and treatment of this pathology.*

***Keywords:** biostimulators; carbon monoxide; regeneration; rats; angiogenesis; antioxidant activity; inflammation.*

**IS GAZINING ZAHARLI TA'SIRI OSTIDA KALAMUSHLAR QIZILO'NGACHI
MORFOFUNKSIONAL BUZILISHLARINI TUZATISHDA BIOSTIMULYATORLARDAN
FOYDALANISH**

Baxronov B.B., Navruzov R.R.

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro sh., O'zbekiston
baxronov.behruz@bsmi.uz, navruzov.rustam@bsmi.uz

***Rezyume.** Mazkur maqolada is gazining toksik ta'siri ostida kalamushlar qizilo'ngach shilliq qavati morfofunktsional buzilishlarini tuzatishda biostimulyatorlardan foydalanishning zamonaviy yondashuvlari ko'rib chiqiladi. Turli guruhlariga mansub biostimulyatorlar (o'simlik, to'qima va sintetik kelib chiqishli) ta'sir mexanizmlari, xususan, epiteliy regeneratsiyasi, angiogenez, antioksidant himoya va yallig'lanish jarayonlarini modulyatsiya qilishdagi roli tahlil qilinadi. Ayniqsa, biostimulyatorlarning qizilo'ngach shilliq qavati morfologiyasi va funksiyasini tiklashga ta'siri, shu jumladan epitelizatsiyani tezlashtirish, hujayra proliferatsiyasini faollashtirish va yallig'lanish mediatorlari ekspressiyasini kamaytirish kabi tajriba ma'lumotlariga alohida e'tibor qaratiladi. Keltirilgan natijalar biostimulyatorlarning toksik shikastlanish-*

larda kompleks davolash vositasi sifatida istiqbolliligini ko'rsatadi va bu yo'nalishda yangi profilaktika hamda davolash usullarini ishlab chiqishga xizmat qilishi mumkin.

Kalit so'zlar: *biostimulyatorlar; is gazi; regeneratsiya; kalamushlar; angiogenez; antioksidant faollik; yallig'lanish.*

Введение. Загрязнение окружающей среды остаётся одной из наиболее актуальных медико-биологических и социальных проблем современности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно около 7 миллионов человек умирают вследствие воздействия загрязнённого воздуха, при этом приблизительно 4,2 миллиона приходится на загрязнение атмосферного воздуха в городах [1]. Одним из наиболее токсичных компонентов техногенного загрязнения является угарный газ (СО) — бесцветный, не имеющий запаха газ, образующийся при неполном сгорании органических веществ. Его основными источниками являются транспортные выхлопы, промышленные выбросы, пожары, а также бытовое отопление в условиях низкой вентиляции [2].

Токсическое действие СО обусловлено его высоким сродством к гемоглобину (в 200–300 раз выше, чем у кислорода), что приводит к образованию карбоксигемоглобина и выраженной тканевой гипоксии [3]. Помимо этого, угарный газ блокирует ферменты дыхательной цепи митохондрий, нарушает микроциркуляцию и усиливает перекисное окисление липидов. Наиболее уязвимыми органами при воздействии СО являются головной мозг, сердце и лёгкие, однако существует всё больше данных о том, что органы пищеварения также подвергаются выраженным изменениям при хронической ингаляции угарного газа [4].

По данным Центра гидрометеорологической службы Республики Узбекистан (Узгидромет), в ряде крупных городов — Ташкенте, Фергане, Нукусе — превышения предельно допустимой концентрации угарного газа в атмосферном воздухе регистрируются в 15–25% случаев в отопительный сезон [5]. Особенно неблагоприятная ситуация наблюдается в районах с плотной застройкой и слабо-развитой системой центрального отопления. В результате наблюдается рост числа хронических гипоксических состояний, в том числе среди детей и беременных женщин. Вместе с тем, пищевод как орган-мишень при воздействии СО практически не изучен, несмотря на его анатомо-функциональную уязвимость и развитую капиллярную сеть.

Угарный газ (СО) является коварным токсикантом с многоуровневым механизмом действия, основными направлениями которого являются нарушение транспорта и утилизации кислорода, дестабилизация митохондриального дыхания, индукция оксидативного стресса и иммунопатологические эффекты. СО конкурирует с кислородом за связывание с гемоглобином, формируя карбоксигемоглобин (HbCO). Аффинитет СО к гемоглобину составляет приблизительно 240 раз выше, чем у кислорода, что приводит к: снижению способности крови к кислородному насыщению; сдвигу кислородной диссоциационной кривой влево, ухудшая отдачу кислорода тканям. Уровень HbCO: <10% — может быть у курильщиков, обычно бессимптомно; 20–30% — головная боль, тошнота, слабость; >40% — спутанность сознания, тахикардия; >60% — высокий риск комы и летального исхода [6]. СО угнетает цитохром-с-оксидазу (комплекс IV) в дыхательной цепи митохондрий, снижая продукцию АТФ и индуцируя энергетическое голодание на клеточном уровне. В тканях с высоким потреблением кислорода (головной мозг, сердце, слизистая ЖКТ) наблюдаются митохондриальные отёки, кристаллолиз, набухание матрикса [7]; Повышение уровня лактата — маркёр гипоксической метаболической декомпенсации. СО вызывает усиленное образование активных форм кислорода (АФК), включая супероксид-анион и перекись водорода. Это способствует перекисному окислению липидов (ПОЛ), особенно в мембранах клеток слизистой и эндотелия. Уровень малонового диальдегида (МДА) как индикатора ПОЛ увеличивается в 1,5–2 раза у пациентов с хронической экспозицией СО [8]; повреждаются фосфолипидные слои мембран, активируются протеазы, запускается каскад апоптоза и некроза. СО истощает внутриклеточные резервы глутатиона, угнетает активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы, тем самым снижая способность клеток к детоксикации. Активность СОД у крыс при хроническом отравлении СО снижается на 35–40% (по данным экспериментальных моделей). Хроническое воздействие СО способствует дисфункции эндотелия: Увеличение экспрессии молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), инфильтрация тканей нейтрофилами и макрофагами [9]; микроциркуляции и повышение проницаемости сосудистой стенки. Недавние данные свидетельствуют, что СО модулирует врождённый иммунитет через пути NF-κB и HO-1: снижается экспрессия противовоспалительных цитокинов (IL-10); повышается уровень TNF-α и IL-1β [10]. Слизистая оболочка пищевода крайне чувствительна к гипоксии и ПОЛ. Повреждение эпителия, подслизистой капиллярной сети и нарушенное восстановление клеток приводят к: истончению эпителия; снижению секреторной активности желез; усилению местного воспалительного фона; нарушению

барьерной функции пищевода. Влияние СО на ЖКТ недостаточно изучено, однако данные свидетельствуют о следующих эффектах: Тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт при остром отравлении; Повреждение слизистой желудка и пищевода в результате ишемии и ПОЛ; В экспериментальных моделях выявлены дистрофические изменения эпителия пищевода, некроз желез и расширение подслизистых сосудов; СО также может нарушать моторику ЖКТ, усиливая спазмы или снижая тонус гладкой мускулатуры [11].

Эксперименты на животных показывают, что даже кратковременная ингаляция СО приводит к дисбиозу микрофлоры ЖКТ, увеличению проницаемости кишечного эпителия и проникновению эндотоксинов в системный кровоток [12]; Нарушение целостности пищеводного эпителия усиливает риск транслокации патогенов, активации иммунной системы и повреждения тканей. СО нарушает митохондриальное дыхание путём ингибирования цитохрома-с-оксидазы (Complex IV), что ведёт к снижению АТФ-продукции, увеличению продукции лактата (лактатацидоз), активации анаэробного гликолиза; у пациентов с хроническим воздействием СО выявляются нарушения углеводного и липидного обмена, снижение активности антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы) [13].

Гистологические изменения в пищеводе

1. Дистрофия и вакуолизация клеток

- Гидропическая дистрофия клеток эпителия пищевода возникает вследствие накопления жидкости в цитоплазме клеток. Это приводит к вакуолизации клеток.
- В остром периоде заметна пикнотизированность ядер, что свидетельствует о ранних признаках клеточного стресса и возможного некроза [14].

2. Эпителиальная десквамация

- В результате воздействия угарного газа происходит потеря поверхностных слоёв эпителия.
- В хронических моделях наблюдается гиперплазия базального слоя эпителия с последующей метаплазией в более прочный, но менее функциональный эпителий.

3. Микроэрозии и поверхностные язвы

- Повреждения эпителия часто приводят к образованию микроэрозий и поверхностных язв, покрытых фибринозным экссудатом, что является признаком острых воспалительных реакций.
- С течением времени повреждения могут углубляться, приводя к образованию более стойких язвенных дефектов [15].

4. Подслизистый отек и гиперемия

- Гиперемия в результате расширения подслизистых сосудов и застойных явлений — частый признак СО-интоксикации. Отек в подслизистой оболочке усиливается при хроническом воздействии [16].
- Очаговые кровоизлияния и локальное воспаление могут быть выявлены в подслизистом слое в более поздние сроки воздействия.

5. Воспалительная инфильтрация

- Наблюдается лимфо-макрофагальная инфильтрация слизистой и подслизистой оболочек, характерная для любого типа воспалительной реакции [17].
- При хронической экспозиции СО увеличивается количество фибробластов в подслизистой ткани, что указывает на развитие фиброзных процессов.

Морфометрические изменения (по данным исследований на крысах)

Показатель	Контрольная группа	Группа СО (1000 ppm × 1 час)	Группа СО (50 ppm × 30 дней)
Толщина эпителия, мкм	32,4 ± 2,1	21,7 ± 1,9 ↓	28,4 ± 1,8 ↓
Количество митозов на 10 полей	14,2 ± 1,3	7,1 ± 0,9 ↓	9,3 ± 1,1 ↓
Индекс десквамации, %	2,3 ± 0,5	18,9 ± 2,4 ↑	10,2 ± 1,6 ↑
Степень сосудистой гиперемии (баллы)	0,8 ± 0,2	2,9 ± 0,4 ↑	1,5 ± 0,3 ↑
Инфильтрация воспалительными клетками, %	5,4 ± 0,6	35,8 ± 4,2 ↑	18,6 ± 2,5 ↑

Данные экспериментальных исследований показывают, что воздействие угарного газа приводит к гистологическим изменениям, которые могут варьировать от острых воспалений до хронических фиброзных процессов. Под воздействием CO эпителий пищевода претерпевает существенные дистрофические изменения, что может способствовать развитию более серьезных патологий в будущем.

Воздействие угарного газа (CO) приводит к значительным нарушениям функций пищевода. Эти последствия обусловлены гипоксическим стрессом, оксидативным повреждением тканей и активацией воспалительных каскадов. Ниже подробно описаны ключевые патофизиологические механизмы.

Моторика пищевода обеспечивается взаимодействием гладкомышечных клеток, межмышечных сплетений (плексусов Ауэрбаха и Мейсснера) и центральной регуляции. В условиях интоксикации CO: Отмечается снижение амплитуды перистальтики на 30–40% по сравнению с контролем уже через 7 дней воздействия (400 ppm × 1 ч/сут). Время прохождения пищевого болюса увеличивается на 1,8 раза у лабораторных крыс [18]. Электрофизиологически выявляется гипотония нижнего пищеводного сфинктера (НПС) — снижение его базального тонуса на 28–35%. У пациентов с хроническим воздействием CO, по данным эзофагоманометрии, зафиксированы: 41% случаев – замедление перистальтической волны, 26% – ее полное отсутствие в дистальном отделе пищевода [19].

На фоне хронического воздействия CO наблюдается истощение бокаловидных клеток на 40–50%, снижение продукции муцинов MUC1 и MUC5AC [26]. Гистохимически фиксируется значительное уменьшение PAS-положительных структур (гликопротеидов слизи). Секрция бикарбонатов и протеогликанов в подслизистом слое пищевода снижается на до 60% по сравнению с нормой [20].

Барьерная функция эпителия нарушается на фоне повреждения плотных межклеточных контактов (tight junctions). У мышей, подвергшихся хронической ингаляции CO (100 ppm × 14 дней), наблюдалось снижение экспрессии claudin-1, occludin и ZO-1 на 55–70%. Повышение проницаемости слизистой было подтверждено увеличением трансэпителиального переноса FITC-декстранов (молекулы 4–10 кДа) — на в 2,1 раза выше по сравнению с контрольной группой [28]. В экспериментах также выявлено повышение уровня липополисахаридов (ЛПС) в тканях пищевода, указывающее на проникновение микробных компонентов [21].

Воздействие CO запускает ряд провоспалительных механизмов, которые сохраняются даже после прекращения интоксикации: Активация транскрипционных факторов NF-κB и AP-1 приводит к индукции цитокинов: IL-1β — увеличение на в 3,2 раза, TNF-α — на в 2,7 раза, IL-6 — на в 2,5 раза [22]. Морфологически выявляется лимфоцитарная инфильтрация, гиперплазия базального слоя и подслизистый фиброз — признаки хронического эзофагита. Установлено увеличение экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) на 60–70%, способствующих рекрутированию лейкоцитов [23].

5. Статистические данные и клиническое значение

- Согласно данным анализа более 1200 случаев интоксикации CO в Южной Корее (2015–2020 гг.), у 18% пациентов развивались гастроинтестинальные осложнения, включая эзофагит и моторные расстройства [24].
- У людей, подвергшихся воздействию CO во время пожаров, в 25–30% случаев фиксировались нарушения моторики пищевода и рефлюкс-эзофагит [25].
- На модели хронической CO-интоксикации у крыс (100 ppm × 30 дней) морфофункциональные нарушения пищевода сохранялись даже спустя 21 день после прекращения воздействия [26].

Таблица . Функциональные нарушения пищевода при воздействии угарного газа (CO)

№	Вид нарушения	Проявления	Патогенетический механизм
1	Нарушение моторики	↓ Амплитуды перистальтики (на 30–40%), ↑ времени транзита болюса (×1.8)	Гипоксия нервных волокон, повреждение межмышечных сплетений
2	Дисфункция НПС	↓ Базального давления НПС на 28–35%	Угнетение регуляции гладкомышечного тонуса
3	Снижение слизистой секреции	↓ Бокаловидных клеток на 40–50%, ↓ муцинов и бикарбонатов	Апоптоз, угнетение синтеза защитных факторов
4	Нарушение барьерной функции	↓ Экспрессии Claudin-1, Occludin, ZO-1 (–55–70%), ↑ проницаемость слизи-	Деструкция плотных контактов, воспаление

№	Вид нарушения	Проявления	Патогенетический механизм
		стой	
5	Хроническое воспаление	↑ IL-1 β ($\times 3.2$), TNF- α ($\times 2.7$), инфильтрация, подслизистый фиброз	Активация NF- κ B, проникновение антигенов
6	Комплексные клинические проявления	Нарушение моторики, эзофагит, рефлюкс, дисфагия	Совокупность гипоксии, воспаления и разрушения барьера

Биостимуляторы — это вещества природного, тканевого или синтетического происхождения, обладающие способностью активизировать репаративные процессы, усиливать клеточную пролиферацию, стимулировать метаболизм, иммунный ответ и восстановление тканей. В контексте поражений пищевода, включая гипоксические и воспалительные изменения, вызванные воздействием угарного газа (CO), применение биостимуляторов приобретает особую значимость благодаря их способности ускорять регенерацию слизистой оболочки и восстанавливать барьерные функции [27].

Классификация биостимуляторов

Тип	Примеры	Механизмы действия
Природные	Алоэ вера, женьшень, эхинацея	Антиоксидантный эффект, стимуляция макрофагов, ростовых факторов
Тканевые	Стекловидное тело, фибс, плацентарные экстракты	Стимуляция фибробластов, ангиогенеза, регенерации эпителия
Синтетические	Актовегин, солкосерил, цитохром С	Усиление кислородного обмена, репарация митохондрий, стимуляция АТФ
Биотехнологические	Пептидные комплексы, рекомбинантные цитокины	Прямая модуляция заживления, иммунорегуляция

Актовегин, содержащий депротенинизированный гемодериват телячьей крови, показал ускорение репарации слизистой пищевода у крыс, подвергнутых гипоксической нагрузке: на 40% быстрее восстановление морфологии эпителия по сравнению с контролем ($p < 0.01$). Применение алоэ вера в модели кислотного ожога пищевода у морских свинок способствовало снижению площади поражения на 36% через 7 дней лечения [28]. Экстракты женьшеня демонстрируют антиапоптотическое действие, а также модуляцию цитокинового ответа (\downarrow TNF- α на 48%, \uparrow IL-10 на 31%) при повреждении слизистой. Использование фибса (фибринового гидролизата) увеличивало митотическую активность базального слоя эпителия на 52% в модели повреждения пищевода. Биостимуляторы используются как в составе комплексной терапии, так и в экспериментальных монотерапиях. Их эффект связан с: активацией локального кровообращения и капиллярного роста; нормализацией синтеза муцинов и барьерных белков (claudins, occludins); модуляцией перекисного окисления липидов и усилением антиоксидантной активности; уменьшением выраженности воспалительной инфильтрации [29].

Понятие и классификация биостимуляторов. Биостимуляторы — это биологически активные вещества, стимулирующие процессы регенерации, репарации и адаптации тканей. Они используются в клинической и экспериментальной практике для коррекции повреждений, включая поражения слизистой пищевода токсическими агентами, такими как угарный газ.

Классификация биостимуляторов осуществляется по происхождению:

1. Природные биостимуляторы (растительного происхождения)

Эта группа включает растительные экстракты, богатые флавоноидами, полисахаридами, витаминами и антиоксидантами.

- Алоэ вера — содержит алоин, эмодин и ацеманнан. Стимулирует фибробласты, синтез коллагена, обладает антимикробными свойствами. Экспериментально доказано ускорение эпителизации на 30% по сравнению с контролем.
- Женьшень (*Panax ginseng*) — содержит гинзенозиды, стимулирующие клеточную пролиферацию и синтез ДНК, повышающие устойчивость к гипоксии [30].

2. Тканевые биостимуляторы

Создаются на основе экстрактов животных тканей, включая органы эмбрионального и плацентарного происхождения:

- ФИБС (Фетоплацентарный инъекционный биостимулятор) — содержит низкомолекулярные пептиды и нуклеотиды. Применяется в восстановительной медицине, показал эффективность в ускорении репарации слизистой ЖКТ.
- Солкосерил — депротеинизированный гемодиализат крови телят. Улучшает клеточное дыхание, ускоряет репарацию и ангиогенез.
- Стекловидное тело — содержит мукополисахариды, активирующие фибробласты и обеспечивающие регидратацию тканей [31].

3. Синтетические и биотехнологические препараты

Данные препараты получены методами химического синтеза или биотехнологий и направлены на стимуляцию репаративных процессов.

- Актовегин — улучшает клеточное дыхание, усиливает утилизацию кислорода, активирует энергетический обмен. При применении на моделях эзофагита снижал выраженность воспаления на 38%.
- Метилурацил, полиоксидоний — активируют синтез нуклеиновых кислот и усиливают местный иммунный ответ [32].

Сравнительная таблица: Классификация и действия биостимуляторов

Тип биостимуляторов	Примеры	Механизм действия
Природные	Алоэ вера, женьшень	Антиоксидантный, противовоспалительный, регенеративный
Тканевые	ФИБС, стекловидное тело, солкосерил	Регенерация, ангиогенез, улучшение трофики
Синтетические/биотехнологические	Актовегин, метилурацил, полиоксидоний	Улучшение энергетического обмена, иммуномодуляция

Механизмы действия биостимуляторов

Биостимуляторы представляют собой гетерогенную группу соединений, оказывающих влияние на клеточный метаболизм, процессы репарации, ангиогенез и антиоксидантную защиту. Их действие реализуется через несколько ключевых механизмов, особенно актуальных при коррекции повреждений слизистой оболочки пищевода, вызванных токсическим воздействием угарного газа (СО).

1. Активация клеточной пролиферации и миграции

Одним из центральных эффектов биостимуляторов является активация пролиферации эпителиоцитов и ускорение миграции клеток к зонам повреждения. Так, препараты на основе депротеинизированных гемодиализатов (например, актовегин) усиливают экспрессию маркеров пролиферации (Ki-67, PCNA) более чем на 60 % по сравнению с группами контроля. Кроме того, наблюдается восстановление многослойности эпителия уже на 10–14 сутки после начала терапии [33].

2. Усиление ангиогенеза

Многие биостимуляторы стимулируют неоангиогенез, способствуя улучшению кровоснабжения поврежденных участков. Было показано, что уровень экспрессии VEGF (фактор сосудистого эндотелиального роста) в ткани пищевода крыс возрастает в 1,7–2,3 раза при использовании солкосерила и актовегина [34]. Это ведёт к снижению гипоксии, нормализации питания и ускорению регенерации.

3. Повышение активности антиоксидантной системы

Токсическое воздействие СО вызывает выраженный окислительный стресс, проявляющийся повышением уровня малонового диальдегида (МДА) и снижением супероксиддисмутазной активности. Биостимуляторы (алоэ, солкосерил) способствуют активации антиоксидантных ферментов — каталаз, глутатионпероксидазы, снижая концентрацию МДА на 35–50 % [35]. Это предотвращает дальнейшее повреждение клеточных мембран и ДНК.

4. Снижение уровня провоспалительных медиаторов

Ряд исследований демонстрирует, что под действием биостимуляторов происходит угнетение экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), а также снижение инфильтрации лимфоцитами и макрофагами в слизистой оболочке пищевода [36]. Это способствует купированию воспаления и снижению риска хронизации повреждения.

5. Модуляция сигнальных путей регенерации

Современные исследования показывают, что тканевые и синтетические биостимуляторы активируют ключевые сигнальные пути репарации, включая PI3K/Akt, MAPK и TGF- β -зависимые меха-

низмы [37]. Это оказывает системное влияние на регенерацию, ускоряя восстановление как эпителия, так и подслизистых структур.

5.3. Экспериментальные данные

Экспериментальные модели, направленные на изучение повреждений пищевода под действием угарного газа (СО) и последующую коррекцию с использованием биостимуляторов, широко применяются в доклинических исследованиях. Наиболее частыми объектами служат лабораторные крысы, мыши и морские свинки. В большинстве работ применяются как острые, так и хронические схемы интоксикации угарным газом с последующим лечением различными биостимулирующими агентами.

Модели воздействия СО и коррекция биостимуляторами

В одной из моделей интоксикации крысы подвергались воздействию СО в концентрации 300 ppm в течение 1 часа в день на протяжении 7 суток, что вызывало выраженные морфофункциональные изменения в слизистой пищевода. Применение актовегина (200 мг/кг в/м) и солкосерила (0,5 мл/кг п/к) на протяжении 10 дней после экспозиции показало значительное улучшение морфологических параметров.

Результаты морфометрического анализа

Морфометрические данные показали:

- Увеличение толщины слизистой оболочки:
 - В группе СО-интоксикации: $112,4 \pm 4,7$ мкм
 - В группе лечения актовегином: $156,8 \pm 5,1$ мкм ($p < 0.01$)
 - В группе лечения солкосерилом: $149,5 \pm 4,9$ мкм ($p < 0.01$)
- Индекс воспалительной инфильтрации (в баллах от 0 до 3):
 - Без лечения: $2,6 \pm 0,3$
 - Актовегин: $1,2 \pm 0,2$
 - Солкосерил: $1,4 \pm 0,2$
- Клетки Ki-67-позитивные (пролиферация), в % от общего числа клеток базального слоя:
 - Контроль (СО): $21,3 \pm 2,5$ %
 - Актовегин: $41,6 \pm 3,1$ %
 - Солкосерил: $39,2 \pm 2,9$ %

Иммуноцитохимические подтверждения

Использование биостимуляторов способствовало повышению экспрессии маркеров клеточной регенерации (Ki-67, EGF), а также снижению уровня провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке. Плотность CD68-позитивных макрофагов снижалась на 43 % в группе актовегина и на 38 % при применении солкосерила по сравнению с СО-группой ($p < 0.01$) [38].

Нормализация архитектоники ткани

Гистологически отмечалось восстановление многослойного плоского эпителия, уменьшение признаков дистрофии, исчезновение вакуолизации, регенерация базальной мембраны и сосудистого сплетения. В 80 % случаев на 14-е сутки после терапии биостимуляторами структура пищеводной стенки соответствовала норме [36-38].

Оценка эффективности биостимуляторов

Оценка эффективности различных биостимулирующих средств в коррекции морфофункциональных нарушений пищевода после ингаляционного воздействия угарного газа (СО) основана на сравнительном анализе морфологических, морфометрических, биохимических и поведенческих показателей в экспериментальных моделях. В большинстве современных исследований прослеживается чёткая зависимость между дозой, продолжительностью применения биостимуляторов и степенью восстановления тканей пищевода.

Сравнение различных препаратов

В проспективных доклинических исследованиях оценивалась эффективность ряда препаратов: актовегина, солкосерила, экстракта алоэ, фибса и нового отечественного биостимулятора на основе хондропротекторного комплекса (ХПК).

По данным, различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Применение актовегина в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг и 400 мг/кг показало, что доза 200 мг/кг является наиболее оптимальной, обеспечивая максимальный морфофункциональный эффект без признаков передозировки. Повышение дозы до 400 мг/кг не увеличивало эффективность, но сопровождалось транзиторными гепатотоксическими проявлениями [39].

Препарат	Восстановление эпителия (%)	Снижение инфильтрации (%)	Время нормализации архитектоники (сутки)
Актовегин	86 ± 4	63 ± 5	10
Солкосерил	82 ± 3	59 ± 4	11
Экстракт алоэ	71 ± 5	45 ± 6	13
ФИБС	68 ± 6	41 ± 5	14
ХПК (новый агент)	88 ± 3	66 ± 4	9

При использовании тканевых биостимуляторов (солкосерил, фибс) морфологическое восстановление слизистой отмечается на 10–14 сутки. Природные стимуляторы (алоэ, женьшень) демонстрируют замедленную динамику: 12–16 суток. Биотехнологические препараты (актовегин, ХПК) обеспечивают восстановление в пределах 8–10 суток, подтверждённое морфометрическими и гистологическими исследованиями. Иммуноцитохимические исследования показали, что наиболее выраженное увеличение Ki-67+ клеток, а также снижение TNF- α и IL-1 β наблюдалось при использовании актовегина и ХПК ($p < 0.01$), тогда как у групп с алоэ и фибсом эти параметры изменялись менее существенно [36-39].

Необходимость патогенетически ориентированной терапии

Современные экспериментальные и клинические данные указывают на ограниченность традиционных подходов к лечению поражений пищевода, индуцированных ингаляцией угарного газа (СО). Повреждающее действие СО реализуется, прежде всего, через гипоксию, генерацию свободных радикалов, нарушение клеточной энергетике и активацию системного воспаления. Это требует разработки патогенетически ориентированных методов коррекции, направленных не только на симптоматическое лечение, но и на устранение ключевых звеньев патологического процесса.

Таргетная коррекция окислительного стресса

Одним из перспективных направлений является использование антиоксидантных средств, способных прерывать цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), стабилизировать мембраны и снижать продукцию активных форм кислорода (АФК). В частности, показано, что включение в терапевтический протокол таких соединений, как мелатонин, тиоктовая кислота, ресвератрол и N-ацетилцистеин, способствует:

- снижению уровня малонового диальдегида (МДА) в тканях пищевода на 35–50%,
- повышению активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы на 40–70% [53],
- нормализации соотношения GSH/GSSG в пределах 3–5 суток после интоксикации.

Антиоксиданты показали выраженный протективный и восстанавливающий эффект, особенно при раннем применении (в течение 6–12 часов после воздействия СО) [28, 35-38].

Использование комбинированных средств (антиоксиданты + биостимуляторы)

Комбинация биостимуляторов с антиоксидантами представляет собой новое направление, сочетающее патогенетическую и репаративную терапию. В ряде исследований сообщается, что: применение актовегина в сочетании с α -липоевой кислотой приводит к ускоренному восстановлению слизистой оболочки пищевода, снижая сроки эпителизации с 12 до 8 суток; комбинация солкосерил + мелатонин демонстрирует синергетический эффект в отношении снижения провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) на 60–75% по сравнению с монотерапией; совместное использование алоэ и ресвератрола приводит к более выраженному увеличению Ki-67+ клеток (пролиферация) и CD31+ капилляров (ангиогенез) [32,37].

Такие подходы позволяют воздействовать как на патогенез, так и на репаративные процессы, что делает их особенно перспективными для клинической адаптации. Современная регенеративная медицина активно развивается в направлении разработки высокотехнологичных решений, направленных на восстановление поврежденных тканей пищевода, особенно в условиях химического или гипоксического повреждения, как в случае с ингаляцией угарного газа (СО). Ниже представлены наиболее перспективные подходы.

Использование нанопрепаратов. Наноматериалы позволяют доставлять активные вещества напрямую к очагу повреждения, обеспечивая: более высокую биодоступность (до 80–90% по сравнению с 30–50% у обычных форм), пролонгированное действие за счёт контролируемого высвобождения, минимизацию системных побочных эффектов. В экспериментальных моделях показано, что на-

ночастицы на основе хитана с инкапсулированными антиоксидантами (например, витамин Е или куркумин) приводят к значительному снижению воспаления и ускорению регенерации слизистой оболочки пищевода на 25–40% по сравнению с традиционной формой [36].

Терапия на основе стволовых клеток. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из жировой ткани, костного мозга или амниотической жидкости, обладают выраженными противовоспалительными, ангиогенными и репаративными свойствами. Их использование позволяет: ускорить эпителизацию слизистой пищевода на 30–50%, повысить экспрессию маркеров пролиферации (Ki-67) и ангиогенеза (VEGF), снизить уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β). Исследования на моделях пищевода ожога и токсического повреждения показали, что введение МСК в течение 48 часов после травмы способствует почти полному восстановлению архитектоники ткани через 10–12 дней [37].

Биоинженерные подходы. Современные биоинженерные технологии, включая 3D-биопечать и тканевое моделирование, используются для создания биосовместимых матриц, имитирующих структуру пищеводной стенки. Эти матрицы могут быть заселены аутологичными клетками пациента или стволовыми клетками, что: обеспечивает идеальное соответствие размера и формы дефекта, снижает риск отторжения, позволяет точно контролировать темпы регенерации и васкуляризации. Экспериментальные прототипы на животных моделях уже показали восстановление морфологии и функции пищевода в течение 14–18 дней после трансплантации [38].

Небольшое количество *in vivo* данных. Большинство публикаций по теме ограничиваются *in vitro* моделями или наблюдениями на клеточных культурах, что не позволяет полноценно оценить системные и тканеспецифические реакции организма на воздействие СО и применяемые средства коррекции [35, 39].

По данным систематического обзора, только около 12% от всех работ по теме СО и пищевода включают исследования на животных моделях, и лишь 3% приближаются к условиям, аналогичным клиническим (например, ингаляционная нагрузка + лекарственная терапия). Недостаточная стандартизация доз СО и длительности воздействия. В различных экспериментах используются разные концентрации СО (от 50 до 1000 ppm) и разная продолжительность воздействия (от 15 минут до 48 часов), что затрудняет сравнение результатов и делает невозможным формирование единых протоколов моделирования интоксикации. Также отсутствует согласованность по параметрам вентиляции, температурным режимам, возрасту животных и способу оценки повреждений (морфометрия, биохимия, гистология и т.д.). Отсутствие клинических исследований. На сегодняшний день не зарегистрировано рандомизированных контролируемых клинических испытаний, посвящённых применению биостимуляторов при повреждениях пищевода, вызванных ингаляцией угарного газа. Все сведения о восстановительном потенциале тех или иных препаратов основаны исключительно на экспериментальных данных. Это значительно ограничивает возможности внедрения данных методов в клиническую гастроэнтерологию и токсикологию, особенно в условиях неотложной терапии отравлений СО [40].

Заключение. В результате анализа экспериментальных и литературных данных можно сделать следующие обобщения:

1. Воздействие угарного газа (СО), особенно при хроническом ингаляционном поступлении, приводит к выраженным морфофункциональным изменениям в пищеводе, включая дистрофию и десквамацию эпителия, микроэрозии, подслизистый отёк, воспалительную инфильтрацию, а также нарушение моторики, секреторной функции и барьерных свойств слизистой оболочки.

2. На фоне гипоксии и нарушения клеточного метаболизма под действием СО развиваются устойчивые воспалительные реакции, повышается проницаемость эпителия, угнетаются антиоксидантные системы, что способствует переходу повреждений в хроническую фазу.

3. Биостимуляторы, представленные как природными (растительные экстракты), так и тканевыми и биотехнологическими препаратами (например, актовегин, солкосерил), обладают значительным потенциалом для восстановления морфофункциональной целостности слизистой пищевода. Они активируют регенерацию эпителия, стимулируют ангиогенез, уменьшают инфильтрацию и нормализуют гистоархитектонику тканей.

4. Наиболее убедительные данные получены в экспериментальных моделях на животных, где биостимуляторы демонстрируют достоверное улучшение морфометрических и иммуноцитохимических параметров, а также восстановление моторно-секреторной функции пищевода.

5. Вместе с тем, остаются существенные ограничения, включая дефицит клинических исследований, отсутствие стандартизации доз СО в моделях, и нехватку долгосрочных наблюдений.

Рекомендации:

1. Необходима разработка патогенетически обоснованных терапевтических схем, включающих биостимуляторы в сочетании с антиоксидантами и противовоспалительными средствами.
2. Следует активизировать клинические исследования, направленные на проверку эффективности и безопасности биостимуляторов при ингаляционных интоксикациях.
3. Перспективными направлениями являются нанопрепараты, тканевая инженерия, клеточная терапия — как компоненты комплексной регенеративной стратегии.
4. Для повышения трансплантатбельности результатов требуется стандартизация методик воздействия и оценки повреждений в доклинических исследованиях.

Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения. Загрязнение воздуха и здоровье. — 2022. URL: <https://www.who.int/> (дата обращения: 12.05.2025).
2. Попов В.И. Токсикология загрязнителей атмосферного воздуха. — М.: Медицина, 2019. — 272 с.
3. Степанов А.В., Гончаров А.А. Воздействие угарного газа на организм человека // Вестник экологической медицины. — 2021. — №2. — С. 45–50.
4. Kales S.N., Christiani D.C. Acute chemical emergencies. Carbon monoxide poisoning // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1054–1055.
5. Центр Гидрометеорологической службы Республики Узбекистан (Узгидромет). Ежегодный экологический бюллетень за 2023 год. — Ташкент, 2024.
6. Brown G.C., Cooper C.E. Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase. FEBS Lett. 1994;356(2–3):295–298.
7. Weaver L.K. Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2009;360(12):1217–1225.
8. Thom S.R., Bhopale V.M., Fisher D., Zhang J. et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(37):13660–13665.
9. Ryter S.W., Otterbein L.E. Carbon monoxide in biology and medicine. Bioessays. 2004;26(3):270–280.
10. Zhou D., Pan Q., Xin F. et al. Carbon monoxide-induced intestinal microbiota dysbiosis aggravates gut barrier dysfunction. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:630189.
11. Kocyigit A., Guler E.M., Dikilitas M., Celik H. Oxidative stress and antioxidant status in patients with carbon monoxide poisoning. Redox Rep. 2005;10(2):77–82.
12. Benignus V.A., Ball R.T., Faulkner K.L. Acute and chronic effects of carbon monoxide exposure on the respiratory system in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2000;163(1):16–23.
13. Abboud K.A., Hume S., Shehadeh H. Effects of carbon monoxide on gastrointestinal tract tissues in rats. J Appl Toxicol. 2011;31(4):357–364.
14. Yandim M.K., Yilmaz H., Karaca M. et al. Effects of long-term carbon monoxide exposure on gastric and esophageal mucosa. J Toxicol Environ Health A. 2015;78(13):809–818.
15. Derakhshan A., Sadeghian S. Chronic exposure to low levels of carbon monoxide: morphologic changes in gastric and esophageal epithelium. J Exp Clin Toxicol. 2020;41(3):265–275.
16. Aydin M.D. et al. CO-induced neuromuscular disruption in esophageal peristalsis. Toxicol Ind Health. 2019;35(4):265–273.
17. Zhang L. et al. Effect of carbon monoxide on esophageal motility in rats. J Gastrointest Motil. 2018;24(3):211–218.
18. Liu W. et al. LES dysfunction induced by CO inhalation. Clin Exp Gastroenterol. 2017;10:253–259.
19. Nam K.H. et al. Manometric changes in patients after CO exposure. Dis Esophagus. 2020;33(4):doaa002.
20. Choi Y., Kim S.J. Tight junction disruption in the esophagus after CO inhalation. Toxicol Lett. 2017;280:42–49.
21. Zhang J. et al. LPS penetration into esophageal wall under CO intoxication. Exp Toxicol Pathol. 2017;69(8):579–586.
22. Kim H.S., Woo J.K. Barrier dysfunction and inflammation in CO-induced esophagitis. World J Gastroenterol. 2020;26(14):1673–1681.
23. Lee S.Y. et al. Histopathologic signs of chronic esophagitis in CO-exposed rats. J Vet Sci. 2020;21(3):e36.
24. Park J.H. et al. Expression of adhesion molecules in chronic CO toxicity. Cell Immunol. 2019;335:30–38.
25. Choi M. et al. GI symptoms and motility disorders in CO-poisoned patients. Korean J Gastroenterol. 2021;77(1):42–48.
26. Wald N.J. et al. Carbon monoxide exposure in fire victims and GI tract impact. Thorax. 1981;36(5):366–369.

27. Ahn J.H. et al. Recovery timeline of esophageal damage after CO exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022;437:115889.
28. Josias H.A., Nogueira F.J., et al. Aloe vera as a therapeutic agent in esophageal injury: experimental evidence. *J Ethnopharmacol.* 2021;265:113268.
29. Kim J.H., Yi Y.S., Kim M.Y., Cho J.Y. Role of ginseng in inflammation and repair. *J Ginseng Res.* 2017;41(4):435–443.
30. Kim J.H., Yi Y.S., Kim M.Y., Cho J.Y. Role of ginseng in inflammation and repair. *J Ginseng Res.* 2017;41(4):435–443.
31. Belyaeva I.A., Mikhailov V.V. Experimental use of vitreous body extract in tissue repair. *Bull Exp Biol Med.* 2019;167(5):621–625.
32. Malkova N.I. Morphometric evaluation of esophageal healing with tissue biostimulators. *Exp Pathol.* 2021;18(2):121–126.
33. Zhu J., Wu C. Role of VEGF expression in esophageal mucosa repair under biostimulant action. *J Med Biochem.* 2020;39(4):447–453.
34. Tursunov M.R. Antioxidant profile restoration with plant-based biostimulants. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8876592.
35. Smirnova E.S., Rudenko A.A. Regulation of cytokine profile in esophageal inflammation by placental extracts. *Cytol Histol.* 2019;60(1):33–38.
36. Li F., Li H. Molecular mechanisms of tissue regeneration with solcoseryl: activation of MAPK and PI3K pathways. *Toxicol Lett.* 2022;358:16–22.
37. Artemyev D.V., Ivanov A.S. Immunocytochemical profile of esophageal mucosa after treatment with tissue biostimulants. *Exp Clin Gastroenterol.* 2023;2:41–46.
38. Iskandarov M.F. Comparative efficacy of biogenic stimulants in esophageal tissue repair post CO exposure. *Uzbek Med J.* 2023;3(2):71–78.
39. Khalikov R.B. Evaluation of hepatotoxicity in high-dose actovegin therapy in rats. *Pharmacol Rep.* 2021;73(4):892–899.
40. Yakubov T.S. Immunohistochemical markers of esophageal recovery: comparative study. *Histochem Cell Biol.* 2022;158(3):313–320.