

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АРИПХОДЖАЕВА ФАЗИЛАТХОН ЗАЙНИТДИНОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ЖИГАРНИНГ АЛКОГОЛСИЗ ЁҒЛИК
КАСАЛЛИГИНИ ДАВОСИНИ КЛИНИК-ЭКСПЕРИМЕНТАЛ
АСОСЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Арипходжаева Фазилатхон Зайнитдиновна

Метаболик синдромда жигарнинг алкохолсиз ёғлик касаллигини давосини клиник-экспериментал асослаш..... 3

Арипходжаева Фазилатхон Зайнитдиновна

Клинико-экспериментальное обоснование терапии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме..... 23

Aripkhodjayeva Fazilatkhon Zaynitdinovna

Clinical and experimental substantiation of therapy for non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 44

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АРИПХОДЖАЕВА ФАЗИЛАТХОН ЗАЙНИТДИНОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА ЖИГАРНИНГ АЛКОГОЛСИЗ ЁҒЛИК
КАСАЛЛИГИНИ ДАВОСИНИ КЛИНИК-ЭКСПЕРИМЕНТАЛ
АСОСЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib853 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Каюмов Улугбек Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвосит Мирвосикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамрабаева Феруза Ибрагимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳозирги вақтда дунёнинг кўплаб мамлакатларида метаболик синдром (МС) хасталигининг тез ўсиш суръатлари кузатилмоқда ва унинг тарқалиш кўлами турли мамлакатларда 20,6 дан 60% ни ташкил этади. Жигар алкоғолсиз ёғ касаллиги (ЖАЁК), қандли диабет 2 тури ва семизлик бўлган беморларга нисбатан метаболик синдромли беморларда кўпроқ учраши қайд этилган. EASL-EASD-EASO маълумотларига кўра, «...ЖАЁК вирусли гепатит С ва алкоғолли жигар касалликларидан тарқалиш кўлами жихатидан олдинда туради ва умумий жигар хасталиклари таркибида биринчи ўринни эгаллайди...»¹. Айни пайтда ЖАЁК нинг этиологияси ва касалликнинг патогенетик ривожланиш механизмлари тўғрисида аниқ тушунча йуқлиги сабаб касалликни даволаш ва олдини олиш масалалари тиббиётдаги ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Дунёда ЖАЁК ривожланишининг патогенетик омилларини ўрганиш ва МС билан ҳамоханг тарзда ЖАЁКни даволашнинг патогенетик асосланган усулларини ишлаб чиқишга қаратилган кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу изланишлар касалликни даволаш усулларини такомиллаштириш ва даволаш самарадорлигига ижобий таъсир қилган ҳолда стеатоцирроз ривожланишини олдини олишдан иборат. МСда ЖАЁКни эрта аниқлаш ва олдини олишга қаратилган чора-тадбирларни амалга оширишда стеатогепатит давосининг экспериментал ва патогенетик асосланган усулларини ишлаб чиқиш ва стеатоцирроз ривожланиши ва МС нинг эрта ва кеч асоратларини олдини олиш чораларни белгилаш зарурлиги алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида жигар касалликларни тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида метаболик синдромда ЖАЁК ташхисоти ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш, эрта ва кеч асоратларни олдини олиш, шунингдек, замонавий тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касалликлар асоратлари натижасидаги

¹ EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388–402.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармокология» устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кенг тарқалиб бораётган метаболик синдром ва у билан боғлиқ бўлган асоратлар кўлами турли ихтисосликдаги шифокорларнинг диққат эътиборини жалб этмоқда. 22 мамлакат вакиллари иштирокидаги Халқаро экспертларнинг консенсус баёнотига биноан жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллиги (ЖАЁК) метаболик синдромнинг меъзони сифатида қабул этилди (Käräjämäki A.J. et al., 2017; Kim D. Et al., 2018; Mohammed E. 2020). Метаболик синдромнинг ЖАЁК билан бирга хасталанган беморларда юрак қон-томир касалликлари асоратларидан ўлим ҳолатларининг бир неча бор юқори эканлиги кўзланган мавзунинг долзарблигини кўрсатади.

Бу соҳадаги ўтказилган йирик тадқиқотларда жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллиги барча турдаги жигар касалликлари ичида биринчи ўринда туриши қайд этилган (Younossi Z.M. et al., 2016; Драпкина О.М. и др., 2019; Wong S.W. et al., 2020). Жигар метаболик синдром ривожланиши учун асосий нишон аъзолардан бири бўлиб, аввало жигар алкохолсиз ёғ стеатози шаклланади. Бу эса аста-секин алкохолсиз стеатогепатит ва алкохолсиз жигар циррози шаклланишига олиб келади (Manu V.C. et al., 2020). Айрим тадқиқотларда (Jaffer R.S., 2019) жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллигининг кечиши нисбатан барқарор эканлиги, бошқа тадқиқотларда эса 16-20% алкохолсиз стеатогепатит беморларида цирроз, айримларида гепатоцелюлар карцинома ривожланганлиги маълум қилинган (Viganò L. Et al., 2018).

Бугунги кунда жигар алкохолсиз ёғ касаллигининг замонавий патогенетик даволаш усуллари асосан инсулинрезистентлик, дислипидемия, оксидатив стресс ҳолатини бартараф қилишга йўналтирилган. Метаболик синдром ва жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллиги ривожланишида инсулинрезистентлик ҳолатини етакчи ахамиятини (Freeman A.M. et al., 2020) ҳисобга олган ҳолда асосий патогенетик даво сифатида инсулиносенситайзер воситалар таклиф қилинган (Драпкина О.М.

и др., 2019). Бу соҳадаги айрим тадқиқотларда (Tacelli M. et al., 2018) жигарнинг алкоғолсиз ёғ касаллигида инсулиносенситайзер гуруҳига мансуб метформин дори воситасини қўллаш трансминазалар фаоллиги динамикасига ижобий таъсир қилиши кўрсатилган. Шу билан бирга бошқа тадқиқотларда бу тоифадаги беморларда метформин терапиясининг узок муддатларда қўлланилиши жигардаги яллиғланиш ва фибротик ўзгаришларга маълум даражада салбий таъсири кўрсатилган (Ивашкин В.Т. и др., 2016). Бу эса МСнинг ЖАЁК билан кечиш ҳолатлари прогностик жиҳатдан аҳамиятли эканлигини ва унинг профилактик даво чораларини тадбиқ этиш зарурияти борлигини кўрсатади.

Ўзбекистонда ЖАЁКни ўрганиш бўйича бир қатор тадқиқотлар ўтказилган (Далимова Д.А ва бошқалар, 2013; Каримов М.М. ва бошқалар, 2013, 2015; Рустамова С.Т. ва бошқалар, 2013; Хамрабаева Ф.И. ва бошқалар, 2013, 2015). Ушбу тадқиқотлар ЖАЁК нинг генетик омиллар, сурункали панкреатит, йўғон ичак микрофлораси ҳолати, 2 -тоифа диабет ва метаболик синдром билан боғлиқлиги кўрсатилган. ЖАЁК бир қатор метаболик касалликлар билан чамбарчас боғлиқ эканлигини ҳисобга олган ҳолда замонавий даволаш усуллари барча патологик жараёнларни қамраб олиш зарурияти асосий масалалардан бири ҳисобланади. Айни пайтда ЖАЁК даволаш усуллариининг экспериментал тасдиқланган асослари ишлаб чиқилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Метаболик синдром ва юзага келган асоратларининг замонавий ташхисоти ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллариини ишлаб чиқиш» (2014-2020 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади алкоғолсиз стеатогепатитни даволашнинг экспериментал ва патогенетик асосланган усуллариини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

лаборатория ҳайвонларида (каламушларда) алкоғолсиз стеатогепатитни экспериментал моделини шакллантириш;

яратилган экспериментал стеатогепатит моделида инсулиносенситайзер гуруҳига мансуб Метформин ҳамда гиполлипидемик восита Розувастатин воситасини монотерапия ва гепатопротектор Джетепар билан биргаликда қўлланилгандаги жигар морфоструктурасини баҳолаш;

ЖАЁК билан оғриган беморларда инсулиносенситайзер гуруҳига мансуб Метформин ва гиполлипидемик восита Розувастатин воситасини монотерапия ҳолида ҳолида гепатопротектор Джетепар билан биргаликда қўлланилгандаги жигар функционал кўрсаткичлари, ёғ алмашинуви ва гликемик профил кўрсаткичларини динамикада баҳолаш;

ЖАЁК билан оғриган беморларда режалаштирилган терапия давомида прооксидант ва антиоксидант тизим кўрсаткичларининг динамикасини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2018-2020 йилларда “Surunkali somatik kasalliklar reabilitatsiya maskani” клиникаси гастроэнтерология бўлимида ва консултатив поликлиникасига мурожаат этган МС негизида ЖАЁК билан касалланган 142 нафар беморлар, шунингдек Тошкент тиббиёт академияси марказий виварийда экспериментал текширувлар учун 72 бош тажриба ҳайвонлари (каламушлар) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон зардоби, экспериментал ҳайвонларнинг (каламушларнинг) жигар тўқимаси олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Илмий тадқиқотни бажариш давомида умумклиник, биокимёвий, иммунологик (ИЛ-6, ФНО- α), гистологик, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

илк бор лаборатория ҳайвонларида жигар алкоғолсиз стеатогепатитни экспериментал моделини шакллантириш жараёнида жигар тўқимасидаги стеатоз ва фиброз жараёнларининг босқичли эволюция ўзгаришлари баҳоланган;

яратилган экспериментал стеатогепатит моделида инсулиносенситайзер ва гиполлипидемик дори воситаларини монотерапия шароитида қўлланилганда жигар морфоструктурасининг динамик ўзгаришлари асосида гепатопротектор воситасининг қўлланилиши зарурияти асосланган;

жигар алкоғолсиз ёғ касаллиги (ЖАЁК) билан оғриган беморларда жигар функционал кўрсаткичлари, ёғ алмашинуви ва гликемик профил кўрсаткичларининг динамикасини баҳолаш асосида гепатопротектор воситасининг комплекс патогенетик даво шароитида қўлланилиши асосланган;

ЖАЁК билан оғриган беморларда прооксидант тизим кўрсаткичлари ўсма некрози омили- α , интерлейкин-6, антиоксидант тизим кўрсаткичи динамикаси асосида антиоксидант ва гепатопротектор воситасининг қўлланилиш зарурияти исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

МС негизида ривожланган ЖАЁК билан оғриган беморларда жигар функционал кўрсаткичлари, ёғ алмашинуви ва гликемик профил кўрсаткичларининг динамикаси таққосланган ва олинган натижалар баҳоланган;

ЖАЁК билан оғриган беморларда МС давосида қўлланиладиган инсулиносенситайзер Метформин ва гиполлипидемик Розувастатин дори воситаларини узоқ вақт қўллаш жигар функционал кўрсаткичлари, ёғ алмашинуви ва гликемик профил кўрсаткичларининг динамикасида салбий ўзгаришлар олиб келиши исботланган;

ЖАЁК билан оғриган беморларда МС давосида қўлланиладиган инсулиносенситайзер Метформин ва гиполлипидемик Розувастатин дори воситаларини узоқ вақт қўллаш учун комплекс патогенетик даво сифатида

гепатопротектор Джетепар воситасининг киритилиши шартлиги асосланган;

МС негизида ривожланган ЖАЁК билан оғриган беморларга комплекс патогенетик даво сифатида гепатопротектор Джетепар препаратини қўллаш жигар функционал ҳолати, инсулинрезистентлик ва дислипидемия ҳолатига ижобий таъсир қилганлиги кўрсатилган, бу эса ўз навбатида Метформин ва Розувастатин дори воситаларининг самарадорлигининг ошишига олиб келиши кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган замонавий усул ва ёндашувлар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, барча рақамли маълумотларга замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти лаборатория ҳайвонларида жигар алкоғолсиз стеатогепатитни экспериментал моделини шакллантириш жараёнида жигар тўқимасидаги стеатоз ва фиброз жараёнларининг босқичли эволюция ўзгаришлари, инсулиносенситайзер ва гипополипидемик дори воситаларини қўлланилганда жигар морфоструктурасининг динамик ўзгаришлари асосида гепатопротектор қўлланилиш самарадорлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти МС негизида ривожланган ЖАЁК билан оғриган беморларга комплекс патогенетик даво сифатида гепатопротектор Джетепар препаратини қўллаш жигар функционал ҳолати, инсулинрезистентлик ва дислипидемия ҳолатига ижобий таъсир қилганлиги, ҳамда Метформин ва Розувастатин дори воситаларининг узок муддат қўллашга шароит яратилиши ва бу дори воситаларининг самарадорлигининг ошишига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Метаболик синдромда жигар алкоғолсиз ёғ касаллигини даволашнинг клиник ва экспериментал асосланган усуллари аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

метаболик синдромда жигар алкоғолсиз ёғ касаллигининг патогенетик давосини такомиллаштириш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Метаболик синдромда жигар алкоғолсиз ёғ касаллигининг патогенетик давосини такомиллаштириш усули» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 20 январдаги 8н-д/28-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома даволаш тадбирлари самарадорлигини баҳолаш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронликнинг олдини олиш имконини берган;

метаболик синдромда жигар алкоғолсиз ёғ касаллигининг патогенетик давосини такомиллаштириш усули бўйича олинган натижалар соғлиқни

сақлаш амалиётига, жумладан, Жиззах вилояти Бахмал туман тиббиёт бирлашмасига, Тошкент шаҳар Олмазор туманидаги 15 – сонли оилавий поликлиникаси клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 16 июлдаги 08н-09/8369-сонли маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши метаболик синдромда алкоғолсиз жигар ёғ касаллигини даволаш самарадорлигини ошириб, уларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига, эрта ногиронликнинг олдини олинишига, ҳамда шифохонада даволаниш такрорийлиги ва муддатини қисқартиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқот объекти ва предмети, тадқиқотларнинг фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги шакллантирилган. Ўзбекистон Республикаси доирасида илмий янгилик ва амалий тадқиқот натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти амалий тиббиётда тадқиқот натижаларининг амалга оширилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**МС негизда ЖАЁК патогенези ва клиникасининг айрим жихатлари, замонавий даволаш усулларининг қиёсий тахлили**» номли биринчи бобида МСда ЖАЁКнинг энг муҳим патогенетик омиллари ва патогенетик хусусиятларини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар тизимлаштирилган. Мавжуд тадқиқот ва даволаш усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган. Олиб борилган таҳлил натижалари ишнинг долзарблигини, мақсади ва вазифаларини асослаб берган.

Диссертациянинг «**Олинган клиник материал ва асосий тадқиқот усулларининг умумий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот усуллари, клиник материалнинг умумий хусусиятлари, лаборатория-функционал, иммунологик ва статистик тадқиқотлар усуллари тўғрисида батафсил маълумотлар келтирилган.

Мазкур тадқиқот 2018 йилдан 2020 йилгача бўлган даврда «Surunkali somatik kasalliklar rehabilitatsiya maskani» МЧЖда ўтказилган. 19 дан 77 ёшгача бўлган 142 нафар консултатив поликлиника шароитида даволанаётган беморлар асосий гуруҳни ташкил этди, ҳамда 20 нафар соғлом кишилар назорат гуруҳ сифатида кўриб чиқилди. Асосий гуруҳдаги 142 нафар беморнинг 95 нафари эркак (54%) ва 80 нафарини аёллар (46%) ташкил этди. МС диагностикаси учун Халқаро Диабет Федерацияси (IDF) 2005 эксперт комиссияларининг тавсиялари ишлатилган.

Тадқиқот гуруҳидаги беморлар тасодифий танлаб олиш усули ёрдамида сараланган, ҳамда оилавий анамнез, ирсий хусусиятлари, чекиш ва спиртли ичимликларни истеъмол қилиш ҳолати, вирусли гепатит бўйича эпидемиологик анамнез, жисмоний фаоллик даражаси, овқатланиш қоидаси, психологик ва диабетик ҳолати, гипертония касаллиги ва бошқа ёндош касалликлари ҳақидаги маълумотлар инобатга олинган. Тадқиқотдан четлатиш мезонлари қуйидагилар: биринчи ва иккинчи турдаги қандли диабетнинг мавжудлиги, ҳамда кўп йиллар давомида қондаги қанд миқдорини меъёрлаштирувчи дори воситаларидан фойдаланиш, сурункали вирусли гепатит В, С ва Delta мавжудлиги; глюкокортикоид гормонал воситаларни қўллаш фонида аутоиммун гепатит билан оғриган беморлар; қалқонсимон без касалликлари билан оғриган беморлар; ҳомиладор аёллар, юрак етишмовчилиги ҳамда, миокард инфаркти ўтказган беморлар.

Барча беморларга антропометрик тадқиқотлар ўтказилди: тана вазни индекси (ТВИ) (Кетле индекси) ТВ нинг (кг) бўй узунлигига (m^2) бўлган нисбати махсус формула ($ТВИ = \frac{ТВ}{бу^2}$, бу ерда ТВ - одамнинг тана вазни (кг), бу – бўй узунлиги (м); ЖССТ тавсияларига биноан бел айланаси пастки қовурға равоғи ва тос суягининг сакрал қисми ўртасини 0,1 см ўлчов аниқлиги билан ўлчанди. АБ тинч ҳолатда, 5-10 мин оралиғида, уч марта аниқланди ва ўртача кўрсаткичи қабул қилинди. Барча беморларга электрокардиограмма (ЭКГ) 12 та стандарт тармоқдатинч ҳолатда ўтказилди. ЮИК анамнез, физик-инструментал текширув ва ЭКГ даги ўзгаришлар (стенокардияга хос) асосида аниқланди.

Липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичларини ўрганиш учун лаборатория ишлари олиб борилди. Умумий холестерин (УХ), юқори зичликдаги липопротеин (ЮЗЛ), паст зичликдаги липопротеин (ПЗЛ), триглицерид (ТГ), қондаги қанд миқдори, гамма глутамин транспептидаза (ГГТ), аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), умумий билирубин миқдорини аниқлаш ферментатив колориметрик усул асосида реактив тўпламлари ёрдамида, автоанализаторда (Mindray) амалга оширилди. ИР баҳолаш махсус НОМА-индекс ёрдамида қуйидаги формула бўйича баҳоланди: $НОМА\text{-индекс} = \frac{\text{наҳорги қанд миқдори (ммоль/л)} \times \text{наҳорги инсулин миқдори (мкЕд/мл)}}{22.5}$.

Интерлейкин-6, ўсма некрози омили- α цитокинларининг миқдори «Протеиновый контур» (С.-Петербург, РФ) тест-тўпламлари ёрдамида қаттиқ фазали сендвич методига асосланган ИФА усули ёрдамида аниқланди.

EASL-EASD-EASO (A1) тавсияларига кўра, жигардаги стеатоз даражасини баҳолаш ультратовуш текшируви (Mindray) ёрдамида аниқланди.

Ультратовуш текширувлари частотаси 3,5 МГц бўлган С5-2 конвекс зондди датчикда ўтказилди.

Экспериментал тадқиқотлар ТМА вивариумида олиб борилди. Жигар ёғли гепатозини экспериментал моделини яратиш учун жинсий етук, ўртача вазни $170,4 \pm 2,4$ г бўлган каламушлар олинди. Стеатогепатитни моделлаштириш Караман Ю.К. (2012) усулида амалга оширилди. Ушбу усул бўйича ҳайвонлар 90 кун давомида (3 ой) ҳайвон ёғлари билан тўйинган махсус юқори калорияли гепатоген диетада сақланади.

Ҳайвонлар ҳар куни текширилиб, озуқа миқдори ҳисобга олинди. Ҳайвонлар Европанинг экспериментал ҳайвонларни ҳимоя қилиш тўғрисидаги 86/609 ЕЕС конвенсияси талабларига мувофиқ эфир наркози ёрдамида декапитация йўли билан сўйилган. Экспериментал ҳайвонлар жигар тўқималарини гистологик тадқиқотлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика патологоанатомик марказида ўтказилди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотларнинг статистик таҳлили ўтказилди. Тадқиқот натижалари Statistica 6.0 Microsoft программаси ёрдамида, Стъюдентни *t*-критерияси қўллаган ҳолда таҳлил қилинди.

Тадқиқотнинг «**Экспериментал тадқиқотда жигарнинг морфологик хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида патогенетик терапиянинг турли усуллари қўллаган ҳолатда жигарнинг экспериментал ёғли гепатозининг ҳолати тўғрисидаги маълумотлар батафсил баён этилган.

Жигар ёғли гепатозини экспериментал моделини яратиш учун жинсий етук, ўртача вазни $170,4 \pm 2,4$ г бўлган каламушлар олинган. Стеатогепатитни моделлаштириш Караман Ю.К. (2012) усулида амалга оширилди. Ушбу усул бўйича ҳайвонлар 90 кун давомида (3 ой) ҳайвон ёғлари билан тўйинган махсус юқори калорияли гепатоген диетада сақланади.

Тадқиқот учун қуйидаги гуруҳ ҳайвонлар ажратилди:

1-гуруҳ. Оддий виварий рационда сақланаётган интакт каламушлар (6 бош)

2-гуруҳ. 90 кун давомида ҳайвон ёғлари билан тўйинган махсус юқори калорияли гепатоген диетада сақланган каламушлар (16 бош)

Экспериментал гуруҳ - 90 кун давомида ҳайвон ёғлари билан тўйинган махсус юқори калорияли гепатоген диетада сақланган 60 бош каламушлар, 5 гуруҳга бўлинган шаклда:

3-гуруҳ. Розувастатин препаратини монотерапия шаклида 1 ой қабул қилган каламушлар (12 бош).

4-гуруҳ. Метформин препаратини монотерапия шаклида 1 ой қабул қилган каламушлар (12 бош).

5-гуруҳ. Джетепар препаратини монотерапия шаклида 1 ой қабул қилган каламушлар (12 бош).

6-гуруҳ. Розувастатин + Джетепар препаратларини комбинацияда 1 ой қабул қилган каламушлар (12 бош).

7-гурух. Метформин + Джетепар препаратларини комбинацияда 1 ой кабул қилган каламушлар (12 бош).

Ҳайвонларда стеатогепатит модели ривожланганлигини Романовский усулида гематоксилин-эозин ва Ван-Гизон бўйича микрофуксин билан бўялган жигар тўқималарининг гистологик кесимлари далил бўлди.

Экспериментнинг 90-кунида каламуш жигар тўқималарида яллиғланиш, ёғ инфилтрацияси ўчоқлари пайдо бўлган, кўпгина перипортал зоналарда лимфоцит ва плазма хужайраларининг тўпланиши қайд этилган. Ушбу гистологик ҳолат минимал фаолликдаги сурункали гепатит учун хосдир. Айти пайтда тўқима некрози ва жигар фиброзига хос гистологик ҳолат қайд этилди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида стеатогепатитнинг экспериментал моделини олишга муваффақ бўлинди. Бунда ҳайвонларнинг тана вазни ортиши, тузилишининг ўзгариши, тўқима некрози ва жигарда фиброз шаклланиши кузатилди. Шунингдек, яратилган стеатогепатит модели жигарда ёғ касаллиги ривожланишининг босқичини ўрганишга имкон беради. Бу 3 босқичда - стеатоз, стеатогепатит ва фиброз шаклланиши билан тавсифланади.

Кейинги босқичда экспериментал гуруҳ ҳайвонларида яратилган стеатогепатит модели асосида ЖАЁКга патогенетик таъсир кўрсатадиган воситаларни қўллаш амалга оширилди. Ҳар бир гуруҳда дори воситалари бир ой давомида ишлатилди. Ҳайвонларни сўйиш ва жигарни гистоморфологик текширувларидори воситаларни қўллашнинг 15 ва 30 кунларида амалга оширилди.

Экспериментал ҳайвонларда Метформин дори воситасибилан монотерапия ўтказиш жигар тўқималарида ёғли гепатознинг регрессиясига олиб келди, унинг негизида оксил дистрофияси белгилари ривожланди. Экспериментал ҳайвонларда Розувастатин дори воситасибилан монотерапия ёғдегенерацияси регрессияси билан намоён бўлди. Айти пайтда гепатоцитларнинг балон дистрофиясининг стромал дегенерацияси қайд этилди. Экспериментал ҳайвонларда Метформин ва Джетепар, Розувастатин ва Джетепар билан биргаликдаги давоси ёғли дегенерация кўрсаткичларининг регрессиясига ва гепатоцитларнинг нормал морфофункционал ҳолатининг сақланишига ёрдам берди.

Диссертациянинг «МС негизида ЖАЁК беморларининг клиник, биокимёвий ва иммунологик текширув натижалари» деб номланган тўртинчи бобида ЖАЁК билан оғриган беморларда биокимёвий кўрсаткичлар, қон зардобининг антиоксидант қобилияти, ФНО- α ва ИЛ-6 цитокинлари микдорипатогенетик давонинг турли усулларини қўллаган ҳолда ўрганилди.

Тадқиқотлар барча текширувдаги беморлар гуруҳида тана вазни индексининг юқори эканлигини кўрсатди, эркакларда $30,7 \pm 0,73$ кг/м², аёлларда $32,3 \pm 0,50$ кг/м² ни ташкил этди. Гипертония касаллиги 34 (24%) нафар эркак ва 60 (42%) нафар аёлда аниқланди. ЮИК ташхиси 42 (30%)

нафар эркак ва 79 (56%) нафар аёлга қўйилган. Қандли диабет 2 тури 31 (23%) нафар эркак ва 70 (49%) нафар аёлда қайд этилди (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилган беморларнинг умумий тавсифи

Кўрсаткичлар	ЖАЁК
Тана вазни индекси: эркакларда, кг/м ²	30,7±0,73
аёлларда, кг/м ²	32,3±0,50
Гипертония касаллиги I-II ст.:	
эркакларда	34 (24%)
аёлларда	60 (42%)
ЮИК: эркакларда	42 (30%)
аёлларда	79 (56%)
Қандли диабет 2тип: эркакларда	31 (22%)
аёлларда	70 (49%)

ЖАЁК билан оғриган беморларнинг клиник хусусиятлари ўрганиш жараёнида 128 (90%) нафар беморларда жисмоний машқлар пайтида умумий заифлик ва чарчок, 66 (46%) нафарда ўнг қовурға остида оғриқ, 94 (66%) нафарда овқатдан сўнг диспептик синдромкузатилди. Ультратовуш маълумотларига кўра гепатомегалия 87 (62%) нафар беморда аниқланган. Жигарнинг ёғли дегенерацияси ("ёрқин жигар" белгиси) барча беморларда аниқланган.

ЖАЁК билан оғриган беморлар гуруҳида жигар функционал кўрсаткичлари динамикасини, углевод ва липид метаболизмининг асосий кўрсаткичлари қиёсий таҳлилиўтказилди. Шунинг таъкидлаш керакки, даволанишдан олдинги даврдаги таққосланаётган беморлар гуруҳларининг кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилмади ($p > 0,05$). Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, ЖАЁК беморларининг таққосланган гуруҳида - умумий билирубин, АЛТ, АСТ, қон зардобадаги умумий оксил ва альбумин миқдори ($p < 0,05$) соғлом одамлар курсаткичларидан фарқ қилди. Мезенхимал-яллиғланиш жараёнининг кўрсаткичи - С реактив оксил, липид кўрсаткичлари УХ, ТГ, ЮЗЛ, ПЗЛ, АК, Апо-А1, Апо-В, гликемик профил кўрсаткичлари - нахорги глюкоза, инсулин миқдори, НОМА-индекс ҳам таққосланган гуруҳда соғлом одамларнинг кўрсаткичларидан ишонарли ($p < 0,05$) фарқ қилди.

Лаборатория тадқиқотлари натижалари метформин дори воситаси билан монотерапия сифатида даволашнинг биринчи охирига келиб нахорги инсулин даражаси ва НОМА-индексининг даврдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ишонарли ($p < 0,05$) пасайганлиги кузатилди. Аммо нахорги глюкоза миқдорида ишонарли ўзгариш кузатилмади. Метформин дори воситасибилан уч ойлик монотерапиядан сўнг ўтказилган тадқиқот натижалари нахорги глюкоза ва инсулин миқдоринингишонарли ($p < 0,05$) пасайишини кўрсатди, бу

ўз навбатида беморларнинг даводан олдинги кўрсаткичлари билан таққослаганда НОМА индексининг пасайиши кузатилди (2-жадвал).

2-жадвал

Метформин дори воситаси билан монотерапия, метформин ҳамда джетепар дори воситалари билан комбинацияланган терапия ўтказилганда жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллиги беморларида гликемик профил кўрсаткичлари

Биохимик кўрсаткичлар	Соғлом, n=20	Даводан олдин, n=34 n=41	I курс даводан сўнг, n=34 n=41	III курс даводан сўнг, n=34 n=41
Наҳорги глюкоза миқдори, ммоль/л	4,11±0,16	$\frac{6,75 \pm 0,38^*}{6,72 \pm 0,29^*}$	$\frac{5,9 \pm 0,33^* P > 0,05}{5,9 \pm 0,25^* P > 0,05}$	$\frac{4,8 \pm 0,21^* P < 0,05}{4,95 \pm 0,2^* P < 0,05}$
Наҳорги инсулин, мкЕд/мл	11,7±0,24	$\frac{45,8 \pm 1,89^*}{44,4 \pm 1,93^*}$	$\frac{33,9 \pm 1,4^* P < 0,05}{34,3 \pm 1,44^* P < 0,05}$	$\frac{23,1 \pm 0,91^* P < 0,05}{22,7 \pm 0,89^* P < 0,05}$
НОМА индекс	2,14±0,10	$\frac{12,9 \pm 0,5^*}{12,5 \pm 0,4^*}$	$\frac{8,43 \pm 0,31^* P < 0,05}{8,56 \pm 0,25^* P < 0,05}$	$\frac{4,86 \pm 0,23^* P < 0,05}{4,95 \pm 0,20^* P < 0,05}$

Изоҳ: суръатда монотерапия олган беморларнинг кўрсаткичлари; махражда комбинирланган терапия олган беморларнинг кўрсаткичлари; * - соғлом кишилардан ишонарли фарқнинг мавжудлиги; P<0,05 – даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг мавжудлиги. P>0,05 – даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг йўқлиги.

20 (59%) нафар беморда УХ ва АК даражасининг сезиларли пасайиши кўринишидаги даволашнинг гипохолестеринемик таъсири аниқланди. Шу билан бирга, даво динамикасида жигар функционал кўрсаткичлари ўртасида бир ойдан кейин ҳам, уч ойлик терапиядан кейин ҳам ишонарли (p>0,05) фарқ кузатилмади. Батафсил таҳлил шуни кўрсатдики, метформин билан монотерапия ўтказаётган беморларнинг 9 (26%) нафариди билирубин даражаси, 18 (53%) нафар беморларда ГГТП даражаси, 31 (91%) нафарда АЛТ ва 25 (77%) нафарда АСТ миқдорлари даводан олдин ҳам баланд кўрсаткичга эга бўлган. Даво давомида ва даводан сўнг бу кўрсаткичлар юқориликча сақланиб турди.

Джетепар гепатопротектори ҳамда Метформин дори воситаси билан биргаликдаги давосини олган беморларнинг биринчи ой тадқиқот натижалари таҳлили АЛТ, АСТ, ГГТП кўрсаткичларида ижобий таъсир кўрсатди (пасайиш даражаси мос равишда 1,3; 1,4; 1,3 баравар), бироқ бу кўрсаткичлар соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонарли (p<0,05) фарқни сақлаб турди. Наҳорги глюкоза миқдорининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши кузатилмаган бир пайтда, давонинг биринчи ойи охирига келиб инсулин ва НОМА-индекс даражаси мос равишда 1,3 ва 1,5

баравар камайиши қайд этилди. Шунинг таъкидлаш керакки, ЮЗЛ ва Апо-А1 даражасининг ўсиши (мос равишда 1,2 ва 1,2 марта) ва ПЗЛ, Апо-В ва АК (1,3; 1,2 ва 2,7 марта) даражасида ишонарли пасайиш ($p < 0,05$) кузатилиши, дори воситаларини биргаликда қўллаш бу тоифадаги беморларда дислипидемия ҳолатининг динамикасига ижобий таъсир кўрсатганидан далолат беради (2-жадвал).

Джетепар гепатопротектори ҳамда метформин дори воситасини биргаликдаги давосини олган беморларнинг учинчи ойи охирига келиб жигарнинг функционал ҳолатини таҳлилимонотерапия олган беморлар кўрсаткичлари билан таққослаганда АЛТ, АСТ, ГГТП, СРО нинг ишонарли ($p < 0,05$) даражада пасайганлигини ва альбумин концентрациясининг ишонарли ($p < 0,05$) даражада ошганлигини кўрсатди. Шу билан бирга, даводан олдинги кўрсаткичлар билан таққослаганда 27 (61%) нафар беморда АЛТ ва 24 (59%) нафарда АСТ нормаллашишига эришилди. Глюкоза, инсулин ва НОМА-индексларининг сезиларли даражада пасайиши негизидабу гуруҳда ўтказилган даволаш сўнгида 13 (32%) нафар беморда глюкозамикдорининг нормаллашиши аниқланди. Шунингдек ушбу препаратларни биргаликда қўлланган давонинг яққол гипохолестеринемик таъсири кузатилиб, атероген фракция бўлган ЮЗЛ, Апо-В, АК нинг ишонарли ($p < 0,05$) пасайиши ва ПЗЛ, Апо-А1 кўрсаткичларининг ишонарли ортиши сифатида намоён бўлди. Бизнинг фикримизча бу ҳолат МСда юрак-қон томир асоратларини олдини олиш нуқтаи назаридан ижобийдир. СРО кўрсаткичининг соғлом одам кўрсаткичларига яқинлашиши монотерапия олган 11 (32%) нафар беморда ва дори воситаларини биргаликда қўллаганда 18 (44%) нафар беморларда кузатилди.

Розувастатин билан монотерапия ўтказилган беморлар гуруҳида гипербилирубинемия 11 (35%) нафар, АЛТ 25 (81%) нафар, АСТ 21 (68%) нафар, ГГТП 18 (58%) нафар беморларда 1,5-2 баробар ортиши кузатилди. Розувастатин гуруҳида гипербилирубинемия 13 (36%) нафар беморда, АЛТ 28 (78%), АСТ 21 (58%) ва жигар ичидаги холестази индексининг ГГТП кўрсаткичлари 22 (61%) нафар беморларда кўтарилганлиги аниқланди. Гепатотцеллюляр етишмовчиликнинг асосий кўрсаткичларидан бири - альбумин концентрациясининг пасайиши монотерапия гуруҳидаги 25 (81%) нафар беморда ва комбинирланган даводаги 28 (78%) нафар беморда аниқланди. Мезенхимал яллиғланиш жараёнининг кўрсаткичи - СРО кўрсаткичининг ошганлиги ҳар иккала таққосланган гуруҳнинг барча беморларида кузатилди.

Ушбу гуруҳ барча беморларида дислипидемия ҳолати ЮЗЛ, Апо В нинг ишонарли ($p < 0,05$) кўпайиши ва ПЗЛ, Апо А1 ишонарли ($p < 0,05$) пасайиши билан намоён бўлди. Бу эса ўз навбатида АК ишонарли ($p < 0,05$) кўтарилишга сабаб бўлди. Гликемик профил кўрсаткичлари глюкоза ва инсулин миқдори соғлом гуруҳганисбатан ўртача 1,6 ва 4 баравар ошиши кузатилди, бу эса НОМА индексининг ишонарли ($p < 0,05$) кўтарилиши билан намоён бўлди (3-жадвал).

Розувастатин воситаси билан монотерапия, розувастатин ҳамда джетепар дори воситалари билан биргаликда ўтказилганда жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллиги беморларида липид профил кўрсаткичлари

Биохимик кўрсаткичлар	Соғлом, n=20	Даводан олдин, n=31 n=36	I курса даводан сўнг, n=31 n=36	III курс даводан сўнг, n=31 n=36
Умумий холестерин, ммоль/л	4,4±0,19	<u>7,5±0,42*</u> 7,1±0,41*	<u>6,34±0,36*</u> ^{P<0,05} 5,31±0,30* ^{P<0,05}	<u>5,28±0,30</u> ^{P<0,05} 4,34±0,22 ^{P<0,05}
Триглицеридлар, ммоль/л	1,42±0,07	<u>2,01±0,12*</u> 2,2±0,12*	<u>1,74±0,10*</u> ^{P>0,05} 1,85±0,11* ^{P<0,05}	<u>1,43±0,09</u> ^{P<0,05} 1,42±0,09 ^{P<0,05}
ЮЗЛ, ммоль/л	2,2±0,07	<u>1,12±0,06*</u> 1,05±0,06*	<u>1,32±0,07*</u> ^{P>0,05} 1,26±0,07* ^{P<0,05}	<u>1,62±0,08*</u> ^{P<0,05} 1,62±0,08* ^{P<0,05}
ПЗЛ, ммоль/л	2,6±0,12	<u>3,94±0,20*</u> 3,84±0,20*	<u>2,74±0,15</u> ^{P<0,05} 2,59±0,13 ^{P<0,05}	<u>2,42±0,13</u> ^{P<0,05} 2,05±0,11 ^{P<0,05}
АК	1,05±0,12	<u>6,7±0,71*</u> 6,8±0,72*	<u>4,14±0,49*</u> ^{P<0,05} 3,77±0,41* ^{P<0,05}	<u>2,21±0,29*</u> ^{P<0,05} 1,93±0,22* ^{P<0,05}
Аполипротеин А1, г/л	193,5±9,28	<u>151,6±8,93*</u> 149,1±8,21*	<u>170,9±9,24</u> ^{P>0,05} 179,4±9,27 ^{P<0,05}	<u>191,6±10,1</u> ^{P<0,05} 215,2±11,4 ^{P<0,05}
Аполипротеин В	86,7±3,35	<u>170,7±9,65*</u> 174,9±8,98*	<u>143,4±7,9*</u> ^{P<0,05} 143,3±7,33* ^{P<0,05}	<u>114,3±6,4*</u> ^{P<0,05} 111,9±5,8* ^{P<0,05}
Атерогенлик индекси	0,47±0,03	<u>1,27±0,11*</u> 1,33±0,12*	<u>0,92±0,07*</u> ^{P<0,05} 0,88±0,07* ^{P<0,05}	<u>0,65±0,05*</u> ^{P<0,05} 0,58±0,05 ^{P<0,05}

Изоҳ: суръатда монотерапия олган беморларнинг кўрсаткичлари; махражда комбинирланган терапия олган беморларнинг кўрсаткичлари; * - соғлом кишилардан ишонарли фарқнинг мавжудлиги; P<0,05 – даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг мавжудлиги. P>0,05 – даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг йўқлиги.

Розувастатин дори воситаси монотерапия сифатида қўллашнинг биринчи ойи охирида атероген липид фракцияларининг -УХ, ЮЗЛ, АПО В, ТГ ишонарли (p<0,05) пасайганлигини кўрсатди. Шу билан бирга антиатероген фракция бўлган ПЗЛ ва АПО А1 кўрсаткичларида ишонарли (p>0,05) силжиш кузатилмаганлиги аниқланди. Бир ойлик даво сўнгида бир томондан УХ, ПЗЛ ва иккинчи томондан инсулин, НОМА индекси кўрсаткичлари ўртасида бир томонлама силжиш аниқланди. Шу билан бирга, глюкоза миқдорининг ишонарли камайганлиги (p>0,05) аниқланмади. Давонинг бу даврда жигар функционал ҳолати кўрсаткичларини баҳолаш АЛТ, АСТ, ГГТП кўрсаткичларида ишонарли бўлмаган (p>0,05) кўтарилиш кузатилди, билирубин, альбумин ва СРО миқдорларида ишонарли (p>0,05) силжиш кузатилмади (4-жадвал).

4-жадвал

Розувастатин воситаси билан монотерапия, розувастатин ҳамда джетепар дори воситалари билан биргаликда даво ўтказилганда жигарнинг алкохолсиз ёғ касаллиги беморларида жигар функционал кўрсаткичлари

Биохимик кўрсаткичлар	Соғлом, n=20	Даводан олдин, n=31 n=36	I курса даводан сўнг, n=31 n=36	III курс даводан сўнг, n=31 n=36
Умумий билирубин, мкмоль/л	15,88±0,84	<u>20,9±1,45*</u> 19,7±1,06	<u>21,8±1,42*</u> P>0,05 19,7±1,06 P>0,05	<u>20,9±1,23*</u> P>0,05 17,8±0,81 P>0,05
АЛТ, ЕД/л	17,5±2,5	<u>70,1±4,58*</u> 68,6±4,8*	<u>80,6±4,72*</u> P>0,05 60,2±4,29* P>0,05	<u>108,8±5,75*</u> P<0,05 43,4±3,09 P<0,05
АСТ, ЕД /л	12,7±2,2	<u>39,6±2,47*</u> 41,9±2,90*	<u>46,2±3,13*</u> P>0,05 31,7±2,23* P<0,05	<u>77,9±4,23*</u> P<0,05 24,5±1,41 P<0,05
ГГТП, ЕД/л	22,8±1,05	<u>70,0±4,02*</u> 69,2±4,74*	<u>78,5±4,52*</u> P>0,05 53,8±3,96* P<0,05	<u>113,6±6,38*</u> P<0,05 38,7±2,68* P<0,05
Умумий оксил, г/л	69,3±1,98	<u>67,5±2,02</u> 66,1±1,84	<u>65,5±1,94</u> P>0,05 68,0±1,80 P>0,05	<u>64,8±2,01</u> P>0,05 72,1±1,82 P<0,05
Альбумин, %	51,9±1,84	<u>42,1±1,45*</u> 40,9±1,36	<u>40,2±1,64*</u> P>0,05 44,7±1,43 P>0,05	<u>36,3±1,50*</u> P<0,05 53,4±1,55 P<0,05
СРО, у/е	2,45±0,26	<u>9,6±0,6*</u> 10,4±0,56	<u>8,9±0,56*</u> P>0,05 6,9±0,40 P<0,05	<u>7,7±0,61*</u> P<0,05 4,53±0,27 P<0,05

Изоҳ: суръатда монотерапия олган беморларнинг кўрсаткичлари; махражда комбинирланган терапия олган беморларнинг кўрсаткичлари; * - соғлом кишилардан ишонарли фарқнинг мавжудлиги; P<0,05 – даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг мавжудлиги. P>0,05 – даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг йўқлиги.

Уч ойлик Розувастатин дори воситаси билан монотерапия негизида беморларни динамик кузатиш липид профили - УХ, ТГ, ЮЗЛ, АПО В бўйича ижобий динамикани (p<0,05) кўрсатди. Шу билан бирга бир вақтнинг ўзида ПЗЛ ва АПО А1 кўрсаткичларининг ишонарли ўсиши (p<0,05) аниқланди, бу эса ўз навбатида АК нинг ишонарли пасайишига (p<0,05) сабаб бўлди (3-жадвал). Шунга ўхшаш динамика гликемик профил бўйича ҳам кузатилди, бу инсулинорезистентликни дислипидемия ҳолати билан ўзаро патогенетик алоқадор эканлигини тасдиқлайди. Жигарнинг функционал ҳолати бўйича ГГТП кўрсаткичининг ишонарли (p<0,05) ўсишини, ҳамда альбумин миқдорининг ишонарли (p<0,05) пасайишини аниқладик, биз бу ҳолатни Розувастатин воситаси узоқ вақт қўллаганда юзага келадиган жигар функциясига бўлган метаболик зўриқиш сифатида баҳоладик. Шу билан бирга шу гуруҳ 22 (71%) нафар беморларида холсизлик ва тез чарчаш шикоятларининг пайдо бўлганлигини аниқладик. Холестатик синдроми

фаоллашувининг клиник аломатларини кузатмадик. Ушбу гуруҳда АЛТ, АСТ, ГГТП нинг бошланғич кўрсаткичига нисбатан ишонарли ($p < 0,05$) ўсишини аниқладик. Шунини таъкидлаш керакки, даставвал АЛТ, АСТ ва ГГТП бўйича юқори кўрсаткичли беморларда, уларнинг ишонарли пасайишини кузатмадик ва бу ҳолат ушбу контингентдаги беморларда жигар функционал ҳолатини рағбатлантирувчи давони олиб бориш заруриятини кўрсатди.

Розувастатин ва Джетепар дори воситалари билан биргаликдаги давонинг биринчи ойининг охирида беморларнинг лаборатория кўрсаткичларини таҳлил қилинганда липид ва глюкомик профил кўрсаткичлари бўйича ижобий динамика кузатилди (3-жадвал). УХ, ТГ, ЮЗЛ, АПО В, АК нинг давондан олдинги кўрсаткичлар билан таққослаганда 1,3; 1,2; 1,5; 1,2; 1,8 мартага пасайишини аниқладик. Гликемик профил кўрсаткичлари - глюкоза, инсулин, НОМА индекси 1,2 1,5; 1,6 мартага камайди. Мезенхимал-яллиғланиш жараёни ва жигар фиброзининг ривожланиш кўрсаткичи СРО нинг ишонарли ($p < 0,05$) пасайганлигини таъкидлаб ўтиш лозим. Айни пайтда бу гуруҳ беморларида ўтказилган даво негизида жигар функционал кўрсаткичлари бўлмиш билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП миқдор кўрсаткичларининг ижобий йўналиши қайд этилди, аммо бу кўрсаткичлар соғлом гуруҳга нисбатан анча юқори бўлиб қолди (4-жадвал). Уч ойлик терапия сўнгида лаборатория кўрсаткичларини таҳлил қилинганда УХ, ТГ, ЮЗЛ, АПО Вларнинг 1,6; 1,5; 1,8; 1,6 мартагача ишонарли ($p < 0,05$) пасайишини кўрсатди; шу билан бирга ПЗЛ ва АПО А1 (мос равишда 1,5; 1,4 марта) ларнинг ишонарли ($p < 0,05$) ўсишини кузатдик. Бу эса ўз навбатида АК нинг 3,5 баравар камайиши билан ўз аксини топди. Шу билан бирга, ушбу кўрсаткичлар соғлом гуруҳга нисбатан ишонарли ($p < 0,05$) юқори кўрсаткичларини сақлаб турди. Даво сўнгида глюкоза, инсулин, НОМА индексининг 1,2; 2,1; 2,6 (мос равишда) мартага ишонарли ($p < 0,05$) пасайганлигини аниқладик, лекин уларнинг ҳам қиймати соғлом гуруҳга нисбатан ишонарли ($p < 0,05$) юқори кўрсаткичини сақлаб турди. Уч ойлик давосўнгида жигар функционал ҳолати биокимёвий кўрсаткичларини таҳлил қилиш беморларнинг 31% да АЛТ, 40% да АСТ, 25% да билирубин ва 33% да ГГТП кўрсаткичларининг соғлом гуруҳ кўрсаткичларига яқинлашганини кўрсатди. Мезенхимал-яллиғланиш жараёни кўрсаткичи СРО нормаллашиши 75% беморларда аниқланди. Альбумин концентрациясининг ишонарли ($p < 0,05$) ортиши комбинацияланган давони гепатоцеллюляр етишмовчилик кўрсаткичларига ижобий таъсирини яна бир бор тасдиқлади.

Оксидланиш стресс жараёнларини тартибга солиш ва фаол радикаллар ҳосил бўлишининг олдини олишда организмнинг антиоксидант тизимининг патогенетик аҳамиятини ҳисобга олиб, биз ЖАЁК беморларида умумий антиоксидант қобилятини (УАК) патогенетик давонинг турли усуллари қўллаган ҳолда ўргандик.

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики (5-жадвал), патогенетик таъсир кўрсатадиган дори воситалари (Метформин, Розувастатин) билан монотерапия қўлланган беморлар гуруҳида УАК кўрсаткичлари соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ($p < 0,05$) 4,8; 5,0 марта паст эканлиги аниқланди.

Метформин воситаси билан уч ой даволанган беморлардаги УАҚ кўрсаткичи даво сўнггида даводан олдинги УАҚ кўрсаткичидан ишонарли фарқ қилмади ($p>0,05$). Розувастатин воситаси билан уч ой даволанган беморлар гуруҳида ҳам УАҚ кўрсаткичи бўйича ижобий йўналиш қайд этилмади ($p>0,05$). Жадвал маълумотларида кўрсатилганидек, Джетепар антиоксидант воситаси билан биргаликда уч ой давомида даволанган беморлар гуруҳида УАҚ кўрсаткичлари даводан олдинги ҳолатга нисбатан 1,6 баробар ($p<0,05$) кўпайганлиги қайд этилди. Лекин бу кўрсаткичлар соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан (2,9 баробар) ($p<0,05$) паст эканлиги эътиборимизни қаратди.

5-жадвал

Жигарнинг алкоғолсиз ёғ касаллиги беморларида патогенетик давонинг турли вариантларида умумий антиоксидант қобилият динамикаси

Даво гуруҳи	Соғлом, n=20	УАҚ кўрсаткичлари	
		Даводан олдин	Даводан сўнг
Метформин® , n=34	0,380±0,03	0,079±0,003*	0,081±0,004*
Розувастатин , n=31	0,380±0,03	0,076±0,004*	0,079±0,003*
Розувастатин+Джетепар® , n=36	0,380±0,03	0,079±0,004*	0,128±0,006*^
Метформин®+Джетепар® , n=41	0,380±0,03	0,070±0,03	0,143±0,03

Изоҳ: * - соғлом кишилардан ишонарли фарқнинг мавжудлиги;

^ - даводан олдинги гуруҳ кўрсаткичларидан ишонарли фарқнинг мавжудлиги.

Шундай қилиб, тадқиқотимизда Джетепар гепатопротекторини ЖАЁК беморларида УАҚ ни бартараф қилишда ижобий таъсирини аниқладик. Шу билан бирга, соғлом гуруҳ кўрсаткичлари даражасига эришиш учун мумкин бўлган дозалар ва схемларни кўриб чиқиш мақсадга мувофиқдир деб баҳоладик.

ЖАЁК беморларида инсулин қаршилигини ривожланишида интерлейкин-6 ва ўсма некрози омили- α нинг муҳим патогенетик аҳамиятини ҳисобга олиб, биз ушбу цитокинларнинг динамикасини патогенетик давонинг турли усуллари шароитида ўрганиб чиқдик.

Тадқиқотимизда барча кузатувдаги гуруҳ беморларида интерлейкин-6 даражаси ишонарли ($p<0,05$) ошганлиги, унинг ўсиш даражаси ўртача 15,8 баробарни ташкил этди. Шу гуруҳларда уч ойлик даводан сўнг интерлейкин-6 ҳолатини ўрганиш Метформин воситасини олган беморлар гуруҳида сезиларли даражада камайганлигини кўрсатди (мос равишда 1,2 марта). Лекин, ушбу кўрсаткич соғлом гуруҳга нисбатан ишонарли даражада ($p<0,05$) юқори бўлиб қолди (мос равишда 12,4 марта). Розувастатин қабул қилган беморларда интерлейкин-6 кўрсаткичининг динамик кузатуви уч ойлик давонинг сўнггида ушбу кўрсаткичнинг пасайишига мойиллигини аниқлади, аммо пасайиш даражаси ишонарлилик ($p> 0,05$) касб этмади.

Джетепар антиоксидант дори воситаси комплекс даво сифатида олган беморлар гуруҳида интерлейкин-6 нинг даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатанишонарли($p<0,05$) пасайиши кузатилди.

Метформин, розувастатин воситалари билан монотерапия хамда Джетепар дори воситаси билан биргаликдаги даво шароитида ЖАЁК беморларида ўсма некрози омили- α динамикасини ўрганиш натижалари кузатувдаги барча гуруҳ беморларида ушбу кўрсаткичнинг ишонарли ($p<0,05$) ортанлигини кўрсатди (ўртача 14,3 баробар).

Уч ойлик даводан сўнг беморлар гуруҳида ўсма некрози омили- α ҳосил бўлишининг динамик кузатуви барча беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичнинг сезиларли пасайишини ($p<0,05$) кўрсатди, пасайиш даражаси мос равишда 1,2; 1,3; 2,3, 2,3 баробарни ташкил этди. Шу билан бирга, уч ойлик даводан сўнг ўсма некрози омили- α кўрсаткичи барча гуруҳ беморларида соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатанишонарли($p<0,05$) даражада юқори ҳолатда сақланиб турганлигини кўрсатди (мос равишда 11,2; 10,6; 5,9; 5,9 баробар).

Шундай қилиб, олинган натижалар қўлланилган дори воситаларининг ўсма некрози омили- α кўрсаткичи динамикасига ижобий таъсирини кўрсатди. Шу билан бирга, олинган натижалар биз фойдаланган воситалар негизида цитокин ишлаб чиқарилишининг тўлиқ бўлмаган регрессиясига эришилганлигини кўрсатади, бу эса керакли таъсир натижага эришиш учун антиоксидант дори билан узок муддатли даво заруриятини белгилайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ёғли гепатозни экспериментал моделлаштириш перипортал инфилтрация, склероз, гепатоцитларнинг диффуз паренхимал ёғли дегенерацияси билан намоён бўлди. Метформин билан экспериментал ҳайвонларнинг монотерапияси жигар тўқималарида ёғли гепатознинг регрессиясини кучайтирди, унинг фонида оксил дистрофияси белгилари ривожланди. Росувастатин билан экспериментал ҳайвонларнинг монотерапияси ёғли дегенерация белгиларининг регрессияси билан намоён бўлди, бунда гепатоцитларда строма дегенерация, балон дистрофия ривожланди.

2. Экспериментал ҳайвонларда Метформин ва Джетепар, Росувастатин ва Джетепар дори воситаларининг биргаликдаги давосининг ёғли дегенерация белгиларининг регрессиясига ва гепатоцитларнинг нормал морфофункционал ҳолатини сақлашга ёрдам берди.

3. Метформин ва Джетепар препаратларини клиник қўллаш МС негизидаги ЖАЁК беморларида цитолитик синдромнинг 59% беморларда, мезенхимал-яллиғланиш синдроми кўрсаткичларининг 44% беморларда меъёрлашиши фонида гликемик профилнинг 32% беморларда барқарорлашувига ёрдам берди.

4. Росувастатин ва Джетепар препаратларини клиник қўллаш МС негизидаги ЖАЁК беморларида цитолитик синдромнинг 31% беморларда,

мезенхимал-яллиғланиш синдромининг 75% беморларда меъёрлашиши фонида липид профилининг 44% беморларда барқарорлашишига ёрдам берди.

5. Джетепар гепатопротекторини инсулинсенситайзер Метформин ва гиполипидемик Росувастатин дори воситалари билан биргаликда қўллаш ЖАЁК билан оғриган беморларнинг антиоксидант ҳолатини 1,6 баробарга оширди ва оксидловчи стресс факторлари ўсма некрози омили- α ни 2,3 баробарга ва интерлейкин-6 миқдорини 1,8 баробарга пасайтирди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АРИПХОДЖАЕВА ФАЗИЛАТХОН ЗАЙНИТДИНОВНА

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

14.00.05 - Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.2.PhD/Tib853.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Каюмов Улугбек Каримович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каримов Мирвосит Мирвосикович
доктор медицинских наук, профессор

Хамрабаева Феруза Ибрагимовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 год.

(Протокол рассылки № __ от «__» _____ 2021 года)

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во многих странах мира на сегодняшний день распространённость метаболического синдрома (МС) колеблется от 20,6 до 60% и имеет тенденцию стремительного роста. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) чаще встречается у пациентов с МС, чем у пациентов с диабетом 2 типа и ожирением. По данным EASL-EASD-EASO «...НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени...»¹. В настоящее время отсутствие четкого понимания этиологии НАЖБП и механизмов патогенетического развития заболевания является проблемой, которую необходимо решать в медицине для лечения и профилактики заболевания.

Во всем мире проводятся обширные исследования для изучения патогенетических факторов развития НАЖБП и разработки патогенетических методов лечения НАЖБП при МС. Эти исследования направлены на улучшение лечения заболевания и предотвращение развития стеатогепатита, что положительно сказывается на эффективности лечения. Необходимость разработки экспериментальных и патогенетически обоснованных методов лечения стеатогепатита и определения мер по предупреждению развития стеатогепатита, а также ранних и поздних осложнений МС, имеет особое значение при реализации мер по раннему выявлению и профилактике НАЖБП при МС.

Развитие медицинского сектора страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, сокращение и предотвращение распространения заболеваний печени среди населения. Важнейшие направления реформирования системы здравоохранения Узбекистана включают «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации»². Решение этих задач способствует совершенствованию диагностики и профилактики НАЖБП при метаболическом синдроме, профилактике ранних и поздних осложнений данного заболевания, поднятию уровня и качества медицинской помощи на современный уровень путём применения современных технологий, а также снижению частоты инвалидности и смертности от этого заболевания.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 16 февраля 2017 г., № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № УП-3071 «О мерах по дальнейшему

¹EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388–402.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие темы исследования приоритетным направлениям исследований в республике. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы.

В связи с увеличением распространения МС и его значимости в формировании многих заболеваний, возрастает интерес к этому синдрому среди врачей различных специальностей. Согласно консенсусному заключению международных экспертов с участием представителей 22 стран, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) была принята в качестве критерия метаболического синдрома (Käräjämäki A.J. et al., 2017; Kim D. Et al., 2018; Mohammed E. 2020).

Крупные исследования в этой области показали, что неалкогольная жировая болезнь печени занимает первое место среди всех типов заболеваний печени (Younossi Z.M. et al., 2016; Драпкина О.М. и др., 2019; Wong S.W. et al., 2020). Печень являясь одним из основных органов мишеней прогрессирования МС, поэтапно проходит стадии неалкогольного стеатоза печени, который прогрессирует до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и неалкогольного цирроза печени (Manu V.C. et al., 2020). В исследованиях (Jaffer R.S., 2019) подчеркивается относительно стабильное течение НАЖБП, в тоже время другими исследователями выявлено, что у 16-20% больных НАСГ развивается цирроз, а у некоторых гепатоцеллюлярная карцинома (Viganò L. et al., 2018).

Современные подходы к терапии НАЖБП предусматривают, прежде всего, целенаправленное влияние на основные звенья патогенеза – инсулинорезистентность, дислипидемию, оксидативный стресс и прогрессирование фиброза печени (Freeman A.M. et al., 2020). Учитывая ведущее значение инсулинорезистентности, по данным многочисленных исследований, применение инсулиносенситайзеров является абсолютно необходимым компонентом лечения НАЖБП (Драпкина О.М. и др. 2019). В исследованиях (Taselli M. et al., 2018) показана положительная динамика на клиническое течение и активность трансаминаз при применении метформина у больных НАЖБП. При этом, другими исследователями эти данные подтвердились в отношении гистоморфологической структуры печени (Ивашкин В.Т. и др., 2016).

В Узбекистане проведен ряд исследований по изучению НАЖБП (Далимова Д.А. и соавт., 2013; Каримов М.М. и соавт., 2013, 2015; Рустамова С.Т. и соавт., 2013; Хамрабаева Ф.И. и соавт., 2013, 2015). В этих работах показана связь НАЖБП с генетическими факторами, хроническим панкреатитом, состоянием микрофлоры толстого кишечника, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Вместе с тем, остаются малоизученными факторы прогрессирования НАЖБП. Недостаточно обоснованы патогенетические механизмы перехода стеатогепатита на стеатоцирроз. На сегодняшний день экспериментально

апробированные патогенетические методы терапии НАЖБП не многочисленны и требуют дальнейшего изучения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института 01980006703 в рамках темы «Современная диагностика метаболического синдрома и его осложнений и разработка перспективных путей повышения эффективности лечения» (2014-2020 гг.).

Цель исследования: разработать экспериментально и патогенетически обоснованные методы терапии при неалкогольном стеатогепатите.

Задачи исследования:

смоделировать неалкогольный стеатогепатит у лабораторных животных (крыс).

оценить на экспериментальной модели морфоструктуру печени в процессе формирования стеатогепатита, а также апробировать эффективность препарата группы инсулиносенситайзеров Метформин, гиполипидемического препарата Розувастатин, гепатопротектора Джетепар в монотерапии и в виде комбинированной терапии на течение экспериментального стеатогепатита.

проанализировать клиническое течение, динамику показателей липидного и гликемического профиля, функционального-состояния печени больных НАСГ на фоне применения препарата группы инсулиносенситайзеров Метформин, гиполипидемического препарата Розувастатин, гепатопротектора Джетепар в монотерапии и в виде комбинированной терапии.

оценить динамику показателей прооксидантной и антиоксидантной систем у больных НАСГ на фоне проводимой терапии.

Объектом исследования явились 142 больных НАЖБП при МС находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии клиники “Surunkali somatik kasalliklar rehabilitatsiya maskani” в период с 2018-2020 гг., а также 72 голов экспериментальных животных (крыс) находившихся в центральной виварии ТМА.

Предметом исследования были сыворотка крови больных НАСГ на фоне МС и ткани печени экспериментальных животных (крыс).

Методы исследования. В диссертации применены общеклинические, биохимические, иммунологические, гистологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

впервые на лабораторных животных оценены постепенные эволюционные изменения процессов стеатоза и фиброза в ткани печени при формировании экспериментальной модели неалкогольного стеатогепатита печени;

обосновано использования гепатопротекторного средства на основе динамических изменений морфоструктуры печени при использовании инсулиносенситайзеров и гиполипидемических препаратов в монотерапии на разработанной экспериментальной модели стеатогепатита;

обосновано применение гепатопротекторного средства в контексте комплексного патогенетического лечения на основе оценки динамики функции печени, жирового обмена и гликемического профиля у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП);

доказана необходимость применения антиоксидантного и гепатопротекторного средства на основании динамики показателей прооксидантной системы ФНО-а, ИЛ-6 и показателей антиоксидантной системы у пациентов с НАЖБП.

Практические результаты исследования:

В сравнительном аспекте изучена динамика функции печени, жирового обмена и гликемического профиля у больных НАЖБП и оценивались полученные результаты;

Показано, что длительное применение инсулиносенситайзера Метформин и гиполипидемического средства Розувастатин, используемых для лечения МС у пациентов НАЖБП, приводит к отрицательным изменениям в динамике функционального состояния печени, метаболизма жиров и гликемического профиля;

Обоснована целесообразность применения гепатопротекторного препарата Джетепар в качестве компонента комплексной патогенетической терапии при длительном применении инсулиносенситайзера Метформин и гиполипидемического препарата Розувастатин при лечении МС у пациентов НАЖБП.

Показано, что использование гепатопротектора Джетепара в качестве компонента комплексного патогенетического лечения у пациентов НАЖБП при МС положительно влияет на функциональное состояние печени, инсулинорезистентность и дислипидемию, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности препаратов Метформин и Розувастатин.

Достоверность результатов исследования обусловлена использованием современных методов и подходов, соответствием теоретических материалов с полученными результатами, методологической точностью проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, все цифровые информации обработаны с помощью современных компьютерных технологий, а также результаты исследования были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, выводы и полученные результаты были обоснованы подтверждением компетентными органами, применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основании клинического анализа обоснована необходимость поддерживающей гепатопротекторной терапии у больных НАСГ находящихся на длительной терапии препаратами группы инсулиносенситайзеров и гиполипидемических средств. На основании созданной экспериментальной модели показана достаточная эффективность гепатопротектора Джетепар на динамику гистоморфологической картины печени у животных. Основываясь на данных клинического анализа, показана эффективность гепатопротектора Джетепар на

динамику функционального состояния печени у больных НАСГ принимающих пролонгированный курс препарата Метформин и Розувастатин на фоне МС.

Практическая значимость результатов исследования заключается в обосновании целесообразности пересмотра стратегии введения больных НАСГ на фоне МС находящихся на пролонгированных курсах препаратов Метформин и Розувастатин на фоне МС. Применение предлагаемых подходов позволяет индивидуализировать терапию НАЖБП, предотвратить процессы фиброобразования печени, повысить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов клинико-экспериментального обоснования терапии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме:

утверждены методические рекомендации на тему «Метаболик синдрома жигар алкоғолсиз ёғ касаллигининг патогенетик давосини такомиллаштириш усули» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/14 от 12 января 2021 года). Данная методическая рекомендация позволила оценить эффективность лечебных мероприятий, улучшить качество жизни пациентов, предотвратить раннюю инвалидность;

полученные результаты по совершенствованию патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме были применены в практике здравоохранения, в частности Бахмальском районном медицинском объединении Джизакской области, семейной поликлиники №15 Алмазарского района города Ташкента (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08н-09/8369 от 16 июля 2021 года). Внедрение полученных научных результатов позволило повысить эффективность терапии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме, улучшить качество их жизни, предупредить раннюю инвалидность, а также сократить частоту и продолжительность стационарного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 10 научных работ, из них 1 методическая рекомендация, 4 журнальных статей, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным

направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и по структуре диссертации.

В первой главе **«Сравнительный анализ некоторых сторон патогенеза, клиники и современных методов лечения НАЖБП при МС»** диссертации проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные изучению наиболее значимых патогенетических факторов и патогенетические особенности НАЖБП при МС. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов исследования и лечения, а также определены требующие уточнения вопросы НАЖБП при МС.

Во второй главе **«Общая характеристика собственного клинического материала и основные методы исследования»** диссертации приведены подробная информация о материалах и методах исследования, общая характеристика клинического материала, лабораторно-функциональные, иммунологические и статистические методы исследования.

Исследование выполнено в ООО “Surunkali somatik kasalliklar reabilitatsiya maskani” в период с 2018 по 2020 гг. среди находящихся на амбулаторном и стационарном лечении пациентов. Обследовано 142 больных в возрасте от 19 до 77 лет. Из них 95 мужчин (54%) и 80 женщин (46%). Для диагностики МС использовали определение экспертных комиссий Международной Федерации Диабета (МФД) 2005г.

При отборе больных НАЖБП использован метод случайной выборки, учитывался семейный анамнез, наличие наследственных заболеваний, наличие вредных привычек в виде курения и употребления алкоголя, заболеваемость вирусными гепатитами. Критериями исключения из исследования были: наличие сахарного диабета 1 и 2 с многолетней терапией сахароснижающими препаратами; хронические вирусные гепатиты В, С и Дельта; больные с аутоиммунными гепатитами на фоне применения гормональных средств; больные с заболеваниями щитовидной железы с многолетним применением заместительной гормональной терапии; беременные женщины, больные перенесшие инфаркт миокарда с наличием НК.

Всем больным проведены антропометрические исследования которые основывались на измерении индекса массы тела (ИМТ) на основании соотношения роста и массы тела больного (индекс Кетле). Проведено электрокардиографические исследования для диагностирования ИБС.

Проведены лабораторные исследования по изучению показателей липидного и углеводного обмена. Определение концентрации общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и его фракции в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с селективной защитой, без осадений на автоанализаторе (Mindray). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали при помощи

индекса НОМА-IR по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Определение уровня продукции цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α проведено с использованием тест-аборов ТО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO (A1) оценка степени выраженности стеатоза печени определялась методом УЗИ (Mindray).

Экспериментальные исследования проводили на базе вивария ТМА. Экспериментальную модель НАЖБП воспроизводили у половозрелых особей крыс, масса которых составляла $170,4 \pm 2,4$ г. Способ моделирования неалкогольного стеатогепатита осуществляли методом Караман Ю.К с соавторами (2012). В процессе воспроизведения данной методики животные находились на богатой холестерином диете в течение 90 суток. Проводился ежедневный контроль состояния животных и учет поедания гиперкалорийного корма. Забой животных осуществляли согласно Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609. Гистологические исследования ткани печени экспериментальных животных были проведены в Республиканском паталогоанатомическом центре МЗ РУз.

Обработка статистических данных в работе проводилась с помощью пакета прикладных программ Excel 2007.

В третьей главе диссертации «**Морфологическая характеристика печени при экспериментальном исследовании**» освещены данные об экспериментальном жировом гепатозе печени при различных методах патогенетической терапии. Для воспроизведения экспериментальной модели НАЖБП использованы крысы, половозрелые особи, средней массой $170,4 \pm 2,4$ г. В основной группе животных проводился ежедневный контроль поедания гиперкалорийного корма в течение 90 дней. На экспериментальной модели НАЖБП для изучения эффективности препаратов патогенетического воздействия опытные животные были разделены на следующие группы:

- Крысы, находившиеся на стандартном рационе вивария (6 голов).
- Крысы, находившиеся на богатой холестерином диете в течении 90 дней - 16 голов (без лечения).
- Крысы, получавшие монотерапию с применением препарата Розувастатин в течении одного месяца - 12 голов.
- Крысы, получавшие монотерапию с применением препарата Метформин в течении одного месяца - 12 голов.
- Крысы, получавшие монотерапию с применением препарата Джетепар в течении одного месяца - 12 голов.
- Крысы, получавшие комбинированную терапию с применением препаратов Розувастатин+Джетепар в течении одного месяца - 12 голов.
- Крысы, получавшие комбинированную терапию с применением препаратов Метформин+Джетепар в течении одного месяца - 12 голов в течении одного месяца.

По окончании трехмесячного эксперимента проведено исследование гистологических срезов ткани печени по методу окраски гематоксилин-эозином по Романовскому.

Изучение гистоморфологической картины печени показало наличие выраженных дистрофических изменений по типу жировой дистрофии. Гепатоциты под микроскопом выглядели увеличенными, набухшими с множеством мелких бесцветных вакуолей в цитоплазме преимущественно в перипортальной зоне. Одновременно выявлена воспалительная инфильтрация в виде скопления лимфоцитов и плазматических клеток. Данная гистологическая картина отражала модель хронического гепатита с минимальной активностью. В некоторых срезах обнаружена выраженная воспалительная инфильтрация с элементами фиброза печени, что отражало картину стеатогепатита умеренной и выраженной активности.

Далее на созданных моделях стеатогепатита у животных проведено изучение препаратов патогенетического воздействия на НАЖБП. В каждой группе применение препаратов проводили в течении одного месяца. Забой животных и гистоморфологическое исследование печени производили через 15 и 30 дней применения препаратов.

Проведенная монотерапия препаратом Метформин у экспериментальных животных способствовала регрессии жирового гепатоза в ткани печени, на фоне которого развивались признаки белковой дистрофии.

Монотерапия препаратом Розувастатин у экспериментальных животных приводила к регрессии проявлений жировой дистрофии и баллонной дистрофии гепатоцитов с дегенерацией стромы.

Комбинированная терапия препаратами Метформин и Джетепар, Розувастатин и Джетепар у экспериментальных животных способствовала регрессии проявлений жировой дистрофии и сохранению нормального морфофункционального состояния гепатоцитов.

В следующей, четвертой главе **«Результаты клинико-биохимического и иммунологического обследования больных НАСГ при МС»** даны результаты изучения биохимических показателей, антиоксидантной способности сыворотки крови, состояния продукции цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-6 у больных НАЖБП при МС на фоне различных методов патогенетической терапии.

Результаты проведенных исследований показали, что у всех обследованных больных ИМТ повышен и составляет $30,7 \pm 0,73$ кг/м² у мужчин и $32,3 \pm 0,50$ кг/м² у женщин. Гипертоническая болезнь I-II стадии выявлена у 34 (24%) мужчин и у 60 (42%) женщин. Диагноз ИБС выявлен у 42 (30%) мужчин и у 79 (56%) женщин. Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 31 (23%) мужчин и у 70 (49%) женщин (табл. 1).

Клиническая характеристика больных НАСГ проявлялась в виде общей слабости и утомляемости при физической нагрузке у 128 (90%) больных, болями тупого характера в правом подреберье у 66 (46%), диспептическими проявлениями после приема пищи у 94 (66%) больных. Гепатомегалия по данным УЗИ выявлена у 87 (62%) больных. Жировая дистрофия печени (симптом «яркой печени») выявлена у всех больных.

Общая характеристика обследованных больных

Показатели	Больные НАСГ при МС
ИМТ у мужчин, кг/м ²	30,7±0,73
у женщин, кг/м ²	32,3±0,50
Гипертоническая болезнь I-II ст.:	
у мужчин	34 (24%)
у женщин	60 (42%)
Ишемическая болезнь сердца:	
у мужчин	42 (30%)
у женщин	79 (56%)
Диабет 2 типа: у мужчин	31 (22%)
у женщин	70 (49%)

Проведен сравнительный анализ динамики функциональных показателей печени (ФПП), основных показателей углеводного и липидного обмена в сравниваемых группах больных НАСГ. Следует отметить, что эти показатели в сравниваемых группах больных в долечebный период не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Как показывают данные таблицы, в обеих сравниваемых группах больных НАСГ ФПП – общий билирубин, АЛТ, АСТ, содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) отличались в обеих сравниваемых группах от показателей здоровых. Показатель мезенхимально-воспалительного процесса – С реактивный белок (СРБ), показатели липидного спектра – ХО, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, КА, Апо-А1, Апо-В, глюкоза натощак, инсулин натощак, НОМА-индекс также достоверно ($p < 0,05$) отличались в обеих сравниваемых группах от показателей здоровых лиц.

Результаты лабораторных исследований к концу первого месяца лечения монотерапией препаратом Метформин показали достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня инсулина натощак и индекса НОМА по сравнению с показателями больных до лечebного периода, тогда как по показателю сахара натощак статистически значимое снижение не выявлено.

Гипохолестеринемический эффект лечения в виде достоверного снижения уровня ОХ и КА выявлен у 20 (59%) больных. При этом достоверных ($p > 0,05$) различий между показателями функциональных показателей печени в динамике лечения, как после месячной, так после трехмесячной терапии нами не выявлено. Детальный анализ показал, что у 9 (26%) больных НАСГ получающих монотерапию исходно был выявлен повышенный показатель билирубина, у 18 (53%) больных исходно повышенный уровень ГГТП, у 31 (91%) больных АЛТ и 25 (77%) АСТ, степень повышения которых превышала нормальные показатели в 2-4 раза. Такая картина сохранялась в период лечения и к концу терапии эти показатели оставались на высоких уровнях.

Анализ результатов у больных получивших комбинированную терапию Метформином и гепатопротектором Джетепар к концу первого месяца показал положительную динамику показателей АЛТ, АСТ, ГГТП (степень снижения 1,3;

1,4; 1,3 раз, соответственно) по сравнению с показателями до лечения. При этом, эти показатели оставались достоверно ($p < 0,05$) более высокими по сравнению с показателями здоровых лиц. При отсутствии статистически значимого снижения глюкозы натощак уровень инсулина и индекс НОМА к концу первого месяца лечения снизились на 1,3 и 1,5 раз соответственно. Необходимо отметить также повышение уровня ЛПВП и Апо-А1 (1,2 и 1,2 раз соответственно) и достоверное снижение ($p < 0,05$) ЛПНП, Апо-В и КА (1,3; 1,2 и 2,7 раз соответственно), что показало положительное влияние применения данной комбинации препаратов на динамику состояния дислипидемии у данной категории больных (таблица 2).

Таблица 2

Показатели гликемического профиля больных НАСГ при МС получающих монотерапию препаратом Метформин и комбинированную терапию препаратами Метформин и Джетепар

Биохимические показатели	Здоровые, n=20	До терапии, n=34 n=41	I курс терапии, n=34 n=41	III курс терапии, n=34 n=41
Сахар натощак, ммоль/л	4,11±0,16	$\frac{6,75 \pm 0,38^*}{6,72 \pm 0,29^*}$	$\frac{5,9 \pm 0,33^* P > 0,05}{5,9 \pm 0,25^* P > 0,05}$	$\frac{4,8 \pm 0,21^* P < 0,05}{4,95 \pm 0,2^* P < 0,05}$
Инсулин натощак, мкЕд/мл	11,7±0,24	$\frac{45,8 \pm 1,89^*}{44,4 \pm 1,93^*}$	$\frac{33,9 \pm 1,4^* P < 0,05}{34,3 \pm 1,44^* P < 0,05}$	$\frac{23,1 \pm 0,91^* P < 0,05}{22,7 \pm 0,89^* P < 0,05}$
Индекс НОМА	2,14±0,10	$\frac{12,9 \pm 0,5^*}{12,5 \pm 0,4^*}$	$\frac{8,43 \pm 0,31^* P < 0,05}{8,56 \pm 0,25^* P < 0,05}$	$\frac{4,86 \pm 0,23^* P < 0,05}{4,95 \pm 0,20^* P < 0,05}$

Примечание: - в числителе показатели больных получивших монотерапию; в знаменателе показатели больных получивших комбинированную терапию; * - наличие достоверной разницы от здоровых лиц; $P < 0,05$ – наличие достоверной разницы до лечения; $P > 0,05$ – отсутствие достоверной разницы до лечения

Анализ функционального состояния печени к концу третьего месяца комбинированной терапии показал достоверное снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ и достоверное повышение концентрации альбумина в сыворотке крови у больных получивших комбинированную терапию по сравнению с показателем больных находящихся на монотерапии. При этом у 27 (61%) больных достигнута нормализация АЛТ и у 24 (59%) АСТ по сравнению с показателями до лечебного периода. На фоне достоверного снижения глюкозы, инсулина и индекса НОМА у 13 (32%) больных выявлена нормализация уровня глюкозы к концу комбинированной терапии. Также выявлен выраженный гипохолестеринемический эффект в виде статистически значимого снижения атерогенной фракции ЛПНП, Апо-В, КА и статистически значимое повышение уровня ЛПВП, Апо-А1, что на наш взгляд является положительным в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений при МС. Достижение снижения уровня С-реактивного белка до показателей здоровых лиц выявлено у 11 (32%) больных получивших монотерапию и у 18 (44%) больных получивших КТ.

В группе больных монотерапии препаратом Розувастатин исходное состояние гипербилирубинемии выявлено у 11 (35%), повышения уровня АЛТ в рамках 1,5 – 2 норм выявлено у 25 (81%), АСТ 21 (68%), ГГТП у 18 (58%) больных. В группе больных комбинированной терапии повышение билирубина выявлено у

13 (36%) больных, АЛТ у 28 (78%), АСТ 21 (58%) и повышение концентрации показателя внутрипеченочного холестаза – ГГТП у 22 (61%). Один из главных показателей печеночно клеточной недостаточности – снижение концентрации альбумина выявлен у 25 (81%) больных группы монотерапии и 28 (78%) больных комбинированной терапии. Повышение показателя мезенхимально воспалительного процесса – концентрация С-реактивного белка выявлено у всех больных обеих сравниваемых групп.

Таблица 3

Показатели липидного спектра больных НАСГ при МС получающих монотерапию препаратом Розувастатин и комбинированную терапию препаратами Розувастатин и Джетепар.

Биохимические показатели	Здоровые, n=20	До терапии, n=31 n=36	I курс терапии, n=31 n=36	II курс терапии, n=31 n=36
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,19	<u>7,5±0,42*</u> 7,1±0,41*	<u>6,34±0,36*</u> P<0,05 5,31±0,30* P<0,05	<u>5,28±0,30</u> P<0,05 4,34±0,22 P<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,42±0,07	<u>2,01±0,12*</u> 2,2±0,12*	<u>1,74±0,10*</u> P>0,05 1,85±0,11* P<0,05	<u>1,43±0,09</u> P<0,05 1,42±0,09 P<0,05
ЛПВП, ммоль/л	2,2±0,07	<u>1,12±0,06*</u> 1,05±0,06*	<u>1,32±0,07*</u> P>0,05 1,26±0,07* P<0,05	<u>1,62±0,08*</u> P<0,05 1,62±0,08* P<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,12	<u>3,94±0,20*</u> 3,84±0,20*	<u>2,74±0,15</u> P<0,05 2,59±0,13 P<0,05	<u>2,42±0,13</u> P<0,05 2,05±0,11 P<0,05
Коэффициент атерогенности	1,05±0,12	<u>6,7±0,71*</u> 6,8±0,72*	<u>4,14±0,49*</u> P<0,05 3,77±0,41* P<0,05	<u>2,21±0,29*</u> P<0,05 1,93±0,22* P<0,05
Аполипротеин А1, г/л	193,5±9,28	<u>151,6±8,93*</u> 149,1±8,21*	<u>170,9±9,24</u> P>0,05 179,4±9,27 P<0,05	<u>191,6±10,1</u> P<0,05 215,2±11,4 P<0,05
Аполипротеин В	86,7±3,35	<u>170,7±9,65*</u> 174,9±8,98*	<u>143,4±7,9*</u> P<0,05 143,3±7,33* P<0,05	<u>114,3±6,4*</u> P<0,05 111,9±5,8* P<0,05
Индекс атерогенности	0,47±0,03	<u>1,27±0,11*</u> 1,33±0,12*	<u>0,92±0,07*</u> P<0,05 0,88±0,07* P<0,05	<u>0,65±0,05*</u> P<0,05 0,58±0,05 P<0,05

Примечание: В числителе показатели больных получивших монотерапию; в знаменателе показатели больных получивших комбинированную терапию; * - наличие достоверной разницы от здоровых лиц; P<0,05 – наличие достоверной разницы до лечения; P>0,05 – отсутствие достоверной разницы до лечения

Исходные лабораторные показатели углеводного, липидного обмена и показатели функционального состояния печени в обеих сравниваемых группах больных достоверно не отличались между собой. При этом показатели больных НАСГ в обеих сравниваемых группах достоверно отличались от показателей здоровых лиц. Так, концентрация ОХ, ТГ, Апо В достоверно (P<0,05) отличались в обеих сравниваемых группах по сравнению с показателями здоровых. У всех больных выявлено состояние дислипидемии в различной степени выраженности, которое проявлялось достоверным (P<0,05) повышением ЛПНП, Апо В и снижением ЛПВП, Апо А1. Это отражалось в достоверном повышении КА в обеих сравниваемых группах по сравнению со здоровыми лицами. Показатели гликемии натощак и инсулина превышали показатели здоровых в среднем 1,6 и 4 раза

соответственно, что отражалось в достоверно ($P<0,05$) повышенных показателях индекса НОМА (табл. 3.).

Результаты динамики показателей липидного спектра на фоне применения препарата розувастатин к концу первого месяца показали достоверное ($P<0,05$) снижение концентрации атерогенных фракций липидов – ОХ, ЛПНП, АПО В, КА, при статистически не значимом снижении уровня ТГ. Также отмечено отсутствие достоверных различий в концентрации антиатерогенных фракций липидов ЛПВП, АПО А1 по сравнению с исходными показателями. Нами выявлен однонаправленный характер динамики показателей ОХ, ЛПНП с одной стороны и показателя инсулина натощак, индекса НОМА с другой к концу месячной терапии. При этом достоверное ($P>0,05$) снижение уровня глюкозы нами не выявлено. Изучение показателей функционального состояния печени в данный период показало отсутствие статистически значимой динамики снижения билирубина, альбумина и СРБ при тенденции ($P>0,05$) к повышению АЛТ, АСТ, ГГТП. однако эти изменения не были достоверны.

Таблица 4

Показатели функционального состояния печени больных НАСГ при МС получающих монотерапию препаратом Розувастатин и комбинированную терапию препаратами Розувастатин и Джетепар*

Биохимические показатели	Здоровые, n=20	До терапии, n=31 n=36	I курс терапии, n=31 n=36	III курс терапии, n=31 n=36
Билир. общий, мкмоль/л	15,88±0,84	20,9±1,45* 19,7±1,06	21,8±1,42* $P>0,05$ 19,7±1,06 $P>0,05$	20,9±1,23* $P>0,05$ 17,8±0,81 $P>0,05$
АЛТ, ЕД/л	17,5±2,5	70,1±4,58* 68,6±4,8*	80,6±4,72* $P>0,05$ 60,2±4,29* $P>0,05$	108,8±5,75* $P<0,05$ 43,4±3,09 $P<0,05$
АСТ, ЕД /л	12,7±2,2	39,6±2,47* 41,9±2,90*	46,2±3,13* $P>0,05$ 31,7±2,23* $P<0,05$	77,9±4,23* $P<0,05$ 24,5±1,41 $P<0,05$
ГГТП, ЕД/л	22,8±1,05	70,0±4,02* 69,2±4,74*	78,5±4,52* $P>0,05$ 53,8±3,96* $P<0,05$	113,6±6,38* $P<0,05$ 38,7±2,68* $P<0,05$
Общий белок, г/л	69,3±1,98	67,5±2,02 66,1±1,84	65,5±1,94 $P>0,05$ 68,0±1,80 $P>0,05$	64,8±2,01 $P>0,05$ 72,1±1,82 $P<0,05$
Альбумин, %	51,9±1,84	42,1±1,45* 40,9±1,36	40,2±1,64* $P>0,05$ 44,7±1,43 $P>0,05$	36,3±1,50* $P<0,05$ 53,4±1,55 $P<0,05$
СРБ, у/е	2,45±0,26	9,6±0,6* 10,4±0,56	8,9±0,56* $P>0,05$ 6,9±0,40 $P<0,05$	7,7±0,61* $P<0,05$ 4,53±0,27 $P<0,05$

Примечание: - в числителе показатели больных получивших монотерапию; в знаменателе показатели больных получивших комбинированную терапию; * - наличие достоверной разницы от здоровых лиц; $P<0,05$ – наличие достоверной разницы до лечения; $P>0,05$ – отсутствие достоверной разницы до лечения

Динамическое наблюдение за больными на фоне трехмесячной монотерапии показало положительную динамику ($P<0,05$) в показателях липидного профиля – ОХ, ТГ, ЛПНП, АПО В. Одновременно выявлено достоверное повышение ($P<0,05$) ЛПВП и АПО А1, что отражалось в достоверном ($P<0,05$) снижении КА. Аналогичная динамика выявлена по показателям гликемического профиля, что

подтверждает патогенетическую взаимосвязь инсулинорезистентности с состоянием дислипидемии. В показателях функционального состояния печени нами выявлено достоверное ($P < 0,05$) повышение уровня ГГТП при достоверном ($P < 0,05$) снижении концентрации альбумина, что возможно связано с эффектом метаболической нагрузки пролонгированной терапии розувастатина на функцию печени. При этом у 22 (71%) больных данной группы выявлены жалобы на слабость, утомляемость. Клинических симптомов активации холестатического синдрома нами не выявлено. Нами выявлено достоверное ($P < 0,05$) повышение АЛТ, АСТ, ГГТП по сравнению исходным уровнем. Необходимо отметить, что снижение уровня АЛТ, АСТ и ГГТП у больных с исходно повышенными показателями не выявлено, что еще раз подтверждает необходимость поддерживающей терапии функционального состояния печени у данного контингента.

Анализ лабораторных показателей больных, получивших комбинированную терапию к концу первого месяца показал положительную динамику показателей липидного профиля и уровня глюкозы. Так, нами выявлено снижение ОХ, ТГ, ЛПНП, АПО В, КА в 1,3; 1,2; 1,5; 1,2; 1,8 раз соответственно, по сравнению с показателями до лечения. Показатели гликемического профиля – сахар, инсулина натощак, а также индекс НОМА снизилось в 1,2; 1,5; 1,6 раз. Следует отметить достоверное ($P < 0,05$) снижение СРБ как показателя мезенхимально-воспалительного процесса и прогрессирование фиброза печени. На фоне комбинированной терапии нами выявлена положительная динамика по показателям билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, однако эти показатели оставались достоверно высокими по сравнению с показателями здоровых лиц. Анализ лабораторных исследований к концу трехмесячной терапии показал достоверное ($P < 0,05$) снижение ОХ, ТГ, ЛПНП, АПО В 1,6; 1,5; 1,8; 1,6 раз, при статистически значимом ($P < 0,05$) повышении ЛПВП и АПО А1 (1,5; 1,4 раз соответственно). Это отражалось 3,5 кратном снижении КА, однако эти показатели не достигали уровня показателей здоровых лиц (табл.4). К концу терапии выявлено достоверное ($P < 0,05$) снижение глюкозы, инсулина натощак, индекса НОМА 1,2; 2,1; 2,6 раз, значения которых также оставались достоверно высокими ($P < 0,05$) по сравнению со здоровым контингентом. Анализ биохимических показателей функционального состояния печени к концу трехмесячной терапии показал нормализацию АЛТ у 31% больных, АСТ у 40%, билирубина у 25% и ГГТП у 33% больных. Нормализация показателя мезенхимально-воспалительного процесса СРБ выявлено у 75% больных. Следует отметить положительное влияние комбинированной терапии на показатели печеночно-клеточной недостаточности, что проявлялось в достоверном ($P < 0,05$) повышении концентрации альбумина.

Учитывая патогенетическое значение антиоксидантной системы организма в регуляции процессов окислительного стресса и предотвращения выработки активных радикалов нами изучена общая антиоксидантная способность (ОАС) сыворотки крови больных НАЖБП при различных методах патогенетической терапии (таблица 5).

Таблица 5

Динамика ОАС крови у больных НАЖБП при различных вариантах патогенетической терапии

Лечебные группы	Здоровые, n=20	Показатели ОАС	
		До терапии	После терапии
Метформин, n=34	0,380±0,03	0,079±0,003*	0,081±0,004*
Розувастатин, n=31	0,380±0,03	0,076±0,004*	0,079±0,003*
Розувастатин+Джетепар, n=36	0,380±0,03	0,079±0,004*	0,128±0,006*^
Метформин+ Джетепар®, n=41	0,380±0,03	0,070±0,03	0,143±0,03

Примечание: * - достоверность различий от здоровых лиц;

^ - достоверность различий до и после лечения;

Согласно полученным данным (таблица 5) в группах больных с применением монотерапии препаратами патогенетического воздействия (Метформин, Розувастатин) показатели ОАС достоверно ($p < 0,05$) были сниженными по сравнению с показателями контрольной группы. При этом степень снижения ОАС сыворотки крови в группах наблюдения составила 4,8; 5,0; раз, соответственно. Динамическое наблюдение за больными получившими 3-х месячный курс лечения препаратом Метформин показало отсутствие динамики показателя ОАС сыворотки крови к концу лечения ($p > 0,05$). Аналогичная картина была выявлена в группе больных, получивших Розувастатин, где также выявлено отсутствие динамики ОАС сыворотки крови после лечения ($p > 0,05$). В группе больных получивших в комплексной терапии антиоксидантный препарат Джетепар в течении 3-х месяцев (таблица 5), наблюдалось достоверное повышение ОАС сыворотки крови ($p < 0,05$) по сравнению с показателями ОАС до лечения (1,6 раз соответственно). Однако эти показатели не достигали уровень показателей здоровых лиц.

Таким образом, нами выявлено положительное влияние гепатопротектора Джетепар для коррекции ОАС сыворотки крови больных НАЖБП. При этом для достижения уровня показателя здоровых лиц целесообразно рассмотреть возможные допустимые дозы и схемы применения препаратов.

Учитывая важное патогенетическое значение ИЛ-6 и ФНО- α в развитии инсулинорезистентности у больных НАЖБП изучена динамика этих цитокинов при различных методах патогенетической терапии. Во всех наблюдаемых группах уровень ИЛ-6 был достоверно повышенным ($p < 0,05$), степень повышения которого составила 15,8 раза, соответственно. Изучение состояния продукции ИЛ-6 после 3-х месячного лечения в этих группах показало его достоверное снижение в группах больных, получивших препарат Метформин (в 1,2 раза, соответственно). Однако, эти показатели не достигали уровня показателей здоровых лиц. Динамическое наблюдение за уровнем ИЛ-6 у больных получивших в комплексной терапии Розувастатин показало, что к концу 3-х месячного лечения имеет место снижение этого показателя, однако степень этого снижения оказалась статистически не значима ($p > 0,05$). В группе больных получивших

комбинированную терапию с применением антиоксидантного препарата Джетепар, наблюдалось достоверное снижение ИЛ-6 ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения.

Изучение в динамике ФНО- α у больных НАЖБП с применением монотерапии препаратами Метформин, Розувастатин, и в комбинированной терапии препаратом Джетепар показало, что уровень продукции во всех обследуемых группах больных в долечebный период был достоверно повышен ($p < 0,05$), степень повышения которых составляло в среднем 14,3 раз. Динамическое наблюдение продукции ФНО- α в группе обследуемых больных после 3-х месячного лечения показало достоверное снижение ($p < 0,05$) этого показателя во всех обследуемых группах больных, степень снижения которых составила 1,2; 1,3; 2,3, 2,3 раз, соответственно. Вместе с тем, необходимо отметить, что степень снижения продукции ФНО- α после 3-х месячного лечения не достигала уровня здоровых лиц и составила 11,2; 10,6; 5,9, 5,9 раз, соответственно.

Таким образом, полученные результаты показали положительное влияние применяемых нами препаратов на динамику продукции ФНО- α . Однако, результаты исследования показывают лишь достижение неполной регрессии выработки цитокинов на фоне применяемых препаратов, что указывает на необходимость длительной терапии антиоксидантными препаратами для достижения желаемого эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Экспериментальное моделирование жирового гепатоза проявляется диффузной паренхиматозной жировой дистрофией гепатоцитов с развитием перипортальной инфильтрации и склероза. Монотерапия экспериментальных животных препаратом Метформин способствует регрессии жирового гепатоза в ткани печени, на фоне которого развиваются признаки белковой дистрофии. Монотерапия экспериментальных животных препаратом Розувастатин проявляется регрессией проявлений жировой дистрофии при которой развивается баллонная дистрофия гепатоцитов с дегенерацией стромы.

2. Комбинированная терапия препаратами Метформин и Джетепар, Розувастатин и Джетепар у экспериментальных животных способствует регрессии проявлений жировой дистрофии и сохранению нормального морфофункционального состояния гепатоцитов.

3. Клиническое комбинированное применение Метформина и Джетепара способствует стабилизации гликемического профиля у 32% пациентов на фоне нормализации цитолитического синдрома у 59% больных, мезенхимально-воспалительного синдрома у 44% больных НАСГ на фоне МС.

4. Клиническое комбинированное применение Розувастатина и Джетепара способствует стабилизации липидного профиля у 44% на фоне нормализации цитолитического синдрома у 31% и мезенхимально-воспалительного синдрома у 75% больных НАСГ на фоне МС.

5. Комбинированное применение гепатопротектора Джетепар на фоне применения инсулиносенситайзера Метформин и гиполипидемического препарата Розувастатин способствует повышению антиоксидантного статуса больных НАСГ 1,6 раз и снижению лабораторных маркеров оксидативного стресса ФНО- α на 2,3 раза и ИЛ-6 в 1,8 раз.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ARIPKHODJAEVA FAZILATKHON ZAYNITDINOVNA

**CLINICAL AND EXPERIMENTAL RATIONALE FOR THERAPY OF NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN METABOLIC SYNDROME**

14.00.05 – Internal disease

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.2.PhD/Tib853.

The dissertation was prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:	Kayumov Ulugbek Karimovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Karimov Mirvosit Mirvosikovich Doctor of Medical Sciences, Professor Xamrabayeva Feruza Ibragimovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Samarkand state medical institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2021 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2021 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research to develop experimentally and pathogenetically substantiated methods of therapy for non-alcoholic steatohepatitis.

The object of the research was 142 NAFLD patients with MS who were on consultative polyclinics or hospitalized at the “Surunkali somatik kasalliklar rehabilitatsiya maskani” medical clinic in the period from 2018-2020. Also 72 heads of experimental animals (rats) were in the central vivarium of TMA.

Scientific novelty of the research:

for the first time in laboratory animals, gradual evolutionary changes in the processes of steatosis and fibrosis in the liver tissue were evaluated during the formation of an experimental model of non-alcoholic hepatic steatohepatitis;

substantiated the use of a hepatoprotective agent based on dynamic changes in the morphostructure of the liver when using insulinsensitizers and hypolipidemic drugs in monotherapy on the developed experimental model of steatohepatitis;

substantiated the use of a hepatoprotective agent in the context of complex pathogenetic treatment based on an assessment of the dynamics of liver function, fat metabolism and glycemic profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD);

the necessity of using an antioxidant and hepatoprotective agent was proved on the basis of the dynamics of indicators of the prooxidant system TNF-a, IL-6 and indicators of the antioxidant system in patients with NAFLD.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results of clinical and experimental substantiation of therapy for non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome:

approved methodological recommendations on the topic “The method for improving the pathogenetic treatment of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/14 dated January 12, 2021). This methodological recommendation made it possible to assess the effectiveness of treatment measures, improve the quality of life of patients, and prevent early disability;

the results obtained to improve the pathogenetic therapy of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome were applied in health care practice, in particular in the Bakhmal district medical association of the Jizzakh region, the family polyclinic No. 15 of the Almazar district of the city of Tashkent (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08H-09/8369 of 16 July 2021). The implementation of the obtained scientific results made it possible to increase the effectiveness of therapy for non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome, improve their quality of life, prevent early disability, and also reduce the frequency and duration of inpatient treatment.

The structure and the volume of dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Арипходжаева Ф.З., Рузибакиева М.Р., Арипова Т.У., Батырбекова А.А., Любенцова О.В., Шарахмедова М. Изменения иммунологических показателей при развитии неалкогольной жировой болезни печени в эксперименте // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2018 – №1. – С.6-9. (14.00.00; №3).

2. Aripkhodjayeva F.Z., Ruzibakieva M.R., Aripova T.U., Batyrbekov A.A., Grigoriants K.E. et al. The study of histological parameters in the development of non-alcoholic fatty liver disease in rats // European journal of pharmaceutical and medical research. 2018. – №5(8). – P.172-175. SJIF Impact Factor 4.897.

3. Арипходжаева Ф.З. Терапевтические аспекты неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2020. – №3. – С. 44-49. (14.00.00; №3).

4. Некторые аспекты патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени при метаболическом синдроме // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2020. – №4. – С. 67-73. (14.00.00; №7).

II бўлим (II часть; II part)

5. Арипходжаева Ф.З., Рузибакиева М.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени в эксперименте. Патогенетические аспекты // X Юбилейная Российская научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье человека в XXI веке», Казань – 2018. – С. 378-383.

6. Aripkhodjayeva F.Z., Kayumov U.K. Pathogenetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome // World Congress of Gastroenterology. Istanbul. 2019, September 21-24. Abstracts Turkish journal of Gastroenterology. Istanbul. EISSN 2148-5607. – Vol.30, – supp.3, – 2019. – P. 325-326. Scopus

7. Aripkhodjayeva F.Z. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием: «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма: проблемы и решения». – Ташкент, 2019. – С.155-156.

8. Kayumov U.K., Aripkhodzhaeva F.Z. Clinical course and laboratory parameters of non-alcoholic steatohepatitis during combined therapy with insulin synthesizer, statin and hepatoprotector in patients with metabolic syndrome // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием: «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма: проблемы и решения». – Ташкент, 2019. – С.163-164.

9. Арипходжаева Ф.З., Каюмов У.К. Эффективность метформина в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени //Тезисы докладов

семинара и мастер-классов с международным участием «Внедрение инновационных технологий в медицинскую практику». Ташкент, 20-21 декабря, 2019. С. 5-6.

10. Арипходжаева Ф.З., Қаюмов У.К. Метаболик синдромда жигар алкоғолсиз ёғ касаллигининг патогенетик давосини такомиллаштириш усули // услубий тавсиянома. – Тошкент, 2021. – 16 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 26 августа 2021 года
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1137-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru